

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шаталовой Ольги Викторовны на диссертационную работу Чертовских Яны Валерьевны «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха(Якутия): фармакогенетические аспекты », представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология. Клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Персонализированная медицина – быстро развивающаяся область медицины. Благодаря применению в повседневной клинической практике концепции персонализированной медицины, ожидается значимое улучшение прогноза и результатов терапии.

Изучение полиморфизма ферментов цитохрома Р-450 и вариабельность фармакологического ответа на популяционном уровне подтверждают актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в мире. Выбор темы диссертации связан с необходимостью повышения эффективности назначения лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Республики Саха (Якутия) посредством влияния на антикоагулянтную, гиполипидемическую терапию.

Исследование влияния генетических факторов на дозирование антикоагулянтов, в-блокаторов и статинов у якутов и этнических русских позволит прогнозировать фармакологический ответ, что делает работу актуальной и направленной на решение практических задач – профилактику инсультов и инфарктов. Таким образом, диссертационная работа Чертовских Яны Валерьевны является актуальной и имеющей практические перспективы.

**Степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, сформулированные в диссертации, обоснованы, что отражено в корректных выводах, а также в практических рекомендациях, которые направлены на достижение цели – оценить возможность прогнозирования дозирования антикоагулянтов, в-блокаторов у коренного населения с помощью фармакогенетического анализа. Автором на защиту выносятся впервые положения, что фармакогенетические исследования генов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6 у якутов позволяют прогнозировать подобранные дозы антагонистов витамина К и бета-блокаторов и обосновать генетические различия в подобранных дозах варфарина, бисопролола, метопролола в этнических группах якутов и русских, а на основании выявления частоты аллельных вариантов и генотипов генов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES1, SLCO1B1 существует возможность определять этническую чувствительность к медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия), что позволяет прогнозировать эффективность дозы назначаемых препаратов. А также компетентность врачей в фармакогенетическом тестировании повышает приверженность пациентов.

**Достоверность и новизна научных положений,
выводов и рекомендаций**

Автором впервые проведен анализ этнической чувствительности к терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами на основе сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями якутов и этнических русских. Для оценки генетического полиморфизма изоферментов цитохрома Р-450 применялась полимеразно-цепная реакция в реальном времени по генам CYP2C19, CYP2C9 и VKORC1, SLCO1B1, CYP2D6 и CES1. Выявлена ассоциация подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола и полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 среди этнических

якутов. Впервые сопоставлены частоты аллельных вариантов и генотипов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди двух этнических групп, проживающих в Якутии. Показано, что якуты с острым коронарным синдромом, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство имеют большую частоту аллели CYP2C19*2, чем этнические русские в тестировании чувствительности к клопидогрелу.

Впервые показано, что у якутов с неклапанной фибрилляцией предсердий подобранная доза варфарина значимо меньше 3,0 мг/сутки, чем у этнических русских 4,3 мг/сутки. Подобранные дозы в-блокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца в этнических группах не различались.

Значимость результатов, полученных автором, для науки и практики

Выявлена ассоциация генотипов CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 с малой подобранной дозой варфарина у якутских пациентов. В исследовании показаны перспективы использования генотипирования. Полиморфизм -1639 A/A VKORC1 прогнозирует наличие более низкой дозы варфарина, чем носительство GA и GG, распространенность изоферментов цитохрома P-450 по чувствительному генотипу VKORC1у этнических якутов оказалась значительно более высокой – 60% vs 13.7%.

Определение медленных генотипов CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных сосудов и коррекция терапии будут способствовать снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Низкая частота у якутов аллеля Т гена CES1 указывает на альтернативную антикоагулянтную терапию у якутов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

В исследовании показано, что внедрение фармакогенетического тестирования положительно влияет на комплаентность врачей и пациентов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы поликлиники Якутской больницы Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России (акт внедрения от 10 января 2023г.), хирургических и терапевтического отделений Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) Республиканской больницы №2 — Центра экстренной медицинской помощи (акт внедрения от 10 января 2023г.). Полученные в результате исследования научные данные используются в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России при проведении теоретических и практических занятий на циклах повышения квалификации врачей терапевтов и клинических фармакологов и на кафедре пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Северо-Восточного Федерального Университета (акты внедрения от 29.03.2021 г.).

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 148 источников: 57 отечественных и 91 иностранных авторов. Работа изложена на 145 страницах, содержит 50 таблиц и 23 рисунка.

В главе «Введение» представлены актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, которые в дальнейшем раскрываются в работе; сформулированы положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы отражает состояние исследуемой проблемы. Освещены вопросы эффективности и безопасности применения антикоагулянтов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рассматривается безопасность применения антикоагулянтов и антиагрегантов в зависимости

от генотипов CYP2C9, CYP2C19. Достаточно подробно представлена проблема нежелательных явлений при приеме бета-адреноблокаторов у быстрых и медленных метаболизаторов. Показаны неблагоприятные побочные эффекты варфарина, статинов, клопидогрела и дабигатрана в зависимости от фармакогенетических исследований. В разделе фармакогенетика описываются различия в частоте встречаемости полиморфизмов, влияющих на дозирование лекарственных препаратов и побочные реакции препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно описана характеристика включенных в исследование пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия). Описывается методика определения и интерпретация полиморфизмов CYP2C9, VKOR, CYP2C19, SLCO1B1, CES1, CYP2D6.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, логично, подробно и последовательно представлены полученные данные. Показан вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии, выявлена ассоциация подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола и генотипов у якутов и этнических русских; оценка возможности использования фармакогенетического тестирования CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 для прогнозирования индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проведен анализ и сопоставление полученных собственных результатов и данных других исследований.

Выводы диссертации и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам. Все выше перечисленное свидетельствует о завершенности работы в целом.

Автореферат диссертации Чертовских Я.В. соответствует положениям диссертации с отражением актуальной темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, зарегистрирована 1 электронная программа «Лекген».

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет, однако, при прочтении диссертации возникло несколько вопросов:

1. Почему с неклапанной фибрилляцией предсердий, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, препаратом выбора был варфарин, а не прямые оральные антикоагулянты?
2. Чем обусловлен выбор бета-адреноблокаторов – метопролола и бисопролола для сравнения носительства аллельных вариантов генов CYP2C9 и CYP2D6?

Следует подчеркнуть, что вопросы носят дискуссионный характер и ответы на них не могут повлиять на позитивное впечатление от работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Чертовских Яны Валерьевны на тему «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Сычева Дмитрия Алексеевича, по своей актуальности, научно-методическому уровню, новизне и значимости полученных результатов является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи для клинической фармакологии – персонализация медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности,

оцененной по результатам фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия).

Диссертационная работа Чертовских Яны Валерьевны на тему: «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, согласно пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Чертовских Яна Валерьевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии,
доктор медицинских наук (3.3.6),
доцент



Шаталова Ольга Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Шаталовой Ольги Викторовны
заверяю

Ученый секретарь Ученого совета ВолгГМУ
к.м.н, доцент



Емельянова Ольга Сергеевна

15.10.2024г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400066, Российская Федерация, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, тел.: +7 (8442) 38-50-05, e-mail: post@volgmed.ru