

«Утверждаю»

Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор
Герасименко М.Ю.



« 7 » 07 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

Диссертация «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» выполнена на кафедре клинической фармакологии и терапии.

В период подготовки диссертации Мирзаев Карин Бадавиевич работал в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии, доцент кафедры.

В 2014 году окончил Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова по специальности по специальности «Лечебное дело».

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук защищена в диссертационном совете Д 208.040.13 на базе Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова в 2016 году (решение Диссертационного совета от 21 июня 2016 года

№ 16, диплом кандидата наук от 17 октября 2016 года, Приказ № 1297/нк-к, серия КНД, № 026161).

Научные консультанты:

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, профессор РАН. Основное место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии, заведующий кафедрой;

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор. Основное место работы: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы

Работа посвящена усовершенствованию лечения и разработке персонализированного подхода к выбору антиагрегантной терапии, обеспечивающего повышение эффективности и безопасности проведенного лечения у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом.

Исследование состоит из 3-х частей.

Первая – клинико-лабораторная часть работы – посвящена изучению влияния фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, с определением наиболее перспективных молекулярных биомаркеров для использования в схемах персонализированного подхода и прогнозирования эффективности антиагрегантной терапии острого коронарного синдрома, острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий, ишемического инсульта.

Вторая – популяционно-этническая – оценке распространенности клинически значимых фармакогенетических биомаркеров среди этнических групп Российской Федерации, для определения приоритетности внедрения

фармакогенетического тестирования, обеспечивающего повышение эффективности и безопасности терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом.

Третья – биоинформатическая часть работы – посвящена прогнозированию фармакологического ответа на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов методами машинного обучения и разработке схем персонализации, обеспечивающих повышение эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом.

Соискателем сформулирована концепция персонализированного подхода к проведению антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Выдвинута научная идея создания персонализированной схемы выбора ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, в основе которой лежит использование оптимального комплекса молекулярных (фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических) биомаркеров, позволяющих в каждом конкретном случае выделять пациентов с высоким риском резистентности к антиагрегантной терапии или риском геморрагических осложнений при остром коронарном синдроме, остром коронарном синдроме в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическом инсульте.

Впервые на основе методов секвенирования нового поколения выделены генетические биомаркеры, оценка которых на практике позволит не только спрогнозировать риск кровотечений и в соответствии с этим индивидуально подойти к выбору ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, но также способствовать улучшению клинических исходов лечения и качества жизни пациентов.

В данной работе впервые проведен комплексный анализ влияния фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. На основе статистического анализа полученных данных выделены наиболее перспективные молекулярные биомаркеры для использования в схемах персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и предложены схемы персонализации терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, что реально позволяет повысить эффективность антиагрегантной терапии и улучшить клинические исходы лечения.

На основе биоинформатического анализа влияния исследуемых молекулярных биомаркеров на антиагрегантную терапию ингибиторами

P2Y12-рецепторов, выведено уравнение прогнозирования ответа на тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом, что позволяет предсказывать возможную неэффективность терапии или геморрагические осложнения. На основе мультиэтнического анализа выявлены значимые различия в носительстве фармакогенетических биомаркеров, что позволит определить приоритетность внедрения тестирования по конкретным маркерам в реальную практику.

Таким образом, диссертационную работу «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» следует признать завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная научная проблема персонализации терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы, сформулирована проблема, требующая разрешения и обоснована степень ее разработанности в соответствии с чем доказана актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, определены методологические подходы и методы их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы - непосредственное участие в получении исходных данных, осмотре и проспективном наблюдении пациентов, наборе образцов биоматериала, проведении генотипирования. Проведена статистическая обработка и анализ полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: в исследование было включено 467 пациентов и 2 406 здоровых добровольцев, методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального, лабораторного и статистического методов.

Генотипирование пациентов проводилось с использованием метода полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США, 2014). Секвенирование пациентов проводилось с использованием метода высокопроизводительного полупроводникового параллельного секвенирования ДНК с использованием прибора Ion S5 ThermoFisher (США, 2018). Фенотипирование и терапевтический лекарственный мониторинг проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе Agilent 1200 LC/MS. Определение концентрации микро-РНК осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени, которое выполнялось в трех измерениях для каждой анализируемой микроРНК, а также эндогенного контроля RNU6B, с использованием набора MiScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen) и пресинтезированных праймеров miScript Primer Assay (Qiagen). Полимеразная цепная реакция в реальном времени ставилась на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System Bio-Rad (США, 2014)

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 23.0, (IBM, США). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Оценка и анализ полученных соискателем результатов проведенных исследований, позволяют сделать вывод о достоверности и обоснованности предложенных схем персонализации применения ингибиторов P2Y12-рецепторов для повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров и создало условия для создания «Системы поддержки принятия решений» и внедрения ее в реальную клиническую практику в помощь врачам: кардиологу, терапевту, неврологу, клиническому фармакологу.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 13 июня 2018 года, протокол № 6.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 28 апреля 2021 г., протокол № 4.

Новизна и практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований

Полученные в диссертационной работе результаты сопоставимы с ранее опубликованными исследованиями (Mega et al., 2012; Scott et al., 2016, Angiolillo et al., 2021). Новизной данного исследования является:

- выявлена высокая вариабельность фармакодинамического ответа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями различных клинико-нозологических групп, получающих антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, что доказывает существование проблемы недостаточности дифференцированных методов индивидуального прогнозирования ответа на лечение антиагрегантами и методов персонализации фармакотерапии данной группы препаратов при остром коронарном синдроме, остром коронарном синдроме в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическом инсульте.

- доказано, что фармакогенетическое тестирование по аллельным вариантам генов CYP2C19, P2Y₁₂, PEAR1 позволяет прогнозировать резистентность к клопидогрелу у пациентов с острым коронарным синдромом (гены: CYP2C19, PEAR1), острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий (ген CYP2C19), ишемическим инсультом (ген P2Y₁₂) что позволяет использовать фармакогенетическое тестирование по данным маркерам для мониторинга состояния пациента и прогнозирования эффективности клопидогрела с целью повышения эффективности антитромбоцитарной терапии острого коронарного синдрома, острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемического инсульта.

- выделены значимые различия распространенности фармакогенетических биомаркеров, ассоциированных с нарушением ответа на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, среди этнических групп Российской Федерации, что позволяет использовать полученные результаты при планировании внедрения персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и прогнозировании ее эффективности среди различных групп населения Российской Федерации.

- доказано, что оценка микроРНК-223, микроРНК-126 и микроРНК-150 в плазме крови позволяет прогнозировать резистентность к тикагрелору у пациентов с острым коронарным синдромом, что обосновывает целесообразность использования данных фармакоэпигенетических биомаркеров для прогнозирования антиагрегантного действия тикагрелора с целью персонализации антиагрегантной терапии острого коронарного синдрома и повышения эффективности антиагрегантной терапии.

- доказано отсутствие взаимосвязи: уровня активности изофермента СУР3А4 и минимальной равновесной концентрации клопидогрела и тикагрелора с антиагрегантным действием данных ингибиторов P2Y12-рецепторов у пациентов острым коронарным синдромом; носительства фармакогенетических биомаркеров и антиагрегантным действием тикагрелора у пациентов острым коронарным синдромом; уровня плазменных микроРНК и антиагрегантным действием клопидогрела у пациентов острым коронарным синдромом. Полученный отрицательный результат, очень важен с практической точки зрения, так как знание этого факта позволяет избежать необоснованного использования данных методов прогнозирования эффективности антиагрегантной терапии, что подтверждает нецелесообразность использования перечисленных молекулярных биомаркеров для прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y12-рецепторов.

- разработана схема персонализации назначения ингибиторов P2Y12-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров: фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических. Применение предложенных схем (моделей), не только обеспечивает персонализированный подход к лечению острого коронарного синдрома и ишемического инсульта, но и позволяет определить потенциально резистентных к терапии пациентов, и, в соответствии с этим, персонализировано подойти к выбору ингибитора P2Y12-рецепторов в каждом конкретном случае, что способствует улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов.

Теоретическая значимость диссертационной работы определяется тем, что полученные результаты существенно расширяют границы их применимости не только в области клинической фармакологии, но и в других отраслях медицины и обогащают концепцию усовершенствования помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, способствуют внедрению новых технологий диагностики и персонализированной антиагрегантной фармакотерапии в практику.

Разработанные схемы персонализации антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов, являются достоверным, информативным диагностическим инструментом, определяющим индивидуальный подход к выбору ингибитора P2Y12-рецепторов, позволяющего повысить эффективность и безопасность лечения и качество жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Применение схем персонализации антиагрегантной терапии на практике, позволит определить показания к выбору того или иного способа медикаментозной терапии на основе оценки

молекулярных биомаркеров, усовершенствовать алгоритмы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний в каждом конкретном случае и улучшить его результаты. Предложенные схемы персонализации антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, являются основой для разработки «Систем поддержки принятия решения» для клинического фармаколога, терапевта, кардиолога, невролога и могут быть рекомендованы к внедрению в реальную клиническую практику и внесению в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы подготовки кадров высшей квалификации – программ подготовки кадров в ординатуре по специальностям: «Клиническая фармакология», «Кардиология», «Внутренние болезни», «Неврология».

Практическая значимость работы

Основными признаками практической значимости полученных соискателем результатов, являются: определение сферы применения теоретических положений на практике: персонализированная фармакотерапия у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом, индивидуальный выбор наиболее оптимального по профилю эффективности и безопасности ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, рекомендации для более высокого уровня организации деятельности клинического фармаколога, терапевта, кардиолога, невролога.

Применение на практике схем персонализации антиагрегантной терапии, позволит на основе фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров определить показания к выбору того или иного способа медикаментозной (антиагрегантной) терапии и на основании этого персонализировано подойти к фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у каждого конкретного больного.

Ценность научных работ соискателя

состоит в разработке схем персонализации антиагрегантной терапии острого коронарного синдрома, острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий, ишемического инсульта, позволяющей в каждом конкретном случае определять показания к фармакогенетическому тестированию и оценке микроРНК, определять показания к индивидуальному выбору лекарственного препарата из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, что обеспечивает повышение эффективности антиагрегантной терапии, улучшение клинических исходов у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией

предсердий и ишемическим инсультом. Сфера использования научной идеи соискателя может быть расширена и использована не только в клинической фармакологии, но и в других областях медицины.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» соответствует формуле специальности 14.03.06. - Фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п. N 4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека», п. N 6 «Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам», п. N 7 «Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов», п. N 14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. N 18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)»; соответствует формуле специальности 14.01.04. - Внутренние болезни и области исследований: п. N 4. «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени

По материалам диссертации опубликовано 23 научные работы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 21 в российских и зарубежных изданиях, индексируемых в международных реферативных базах и системах цитирования: SCOPUS, WOS.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, входящих в международные реферативные базы данных – Scopus, Web of Science

1. **Mirzaev K.B.** Clinically relevant pharmacogenetic markers in Tatars and Balkars / Abdullaev S.P., **Mirzaev K.B.**, Burashnikova I.S., Shikaleva A.A., Kachanova A.A., Abdullaev S.P., Akmalova K.A., Sozaeva Z.A., Grishina E.A.,

- Sozaeva M.S., Rytkin E.I., Sychev D.A. // *Molecular biology reports.* – 2020. – Т. 47. – №. 5. – С. 3377-3387. 6/0,5с. ИФ – 0,53, Q3.
2. **Mirzaev K.B.** Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia) / Fedorinov D.S., **Mirzaev K.B.**, Ivashchenko D.V., Temirbulatov I.I., Sychev D.A., Maksimova N.R., Chertovskikh J.V., Popova N.V., Tayurskaya K.S., Rudykh Z.A. // *Drug metabolism and personalized therapy.* – 2018. – V. 33. – №. 2. – P. 91-98. 7/0,87 с. ИФ=0,35, Q2.
 3. **Mirzaev K.B.** Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (CYP2D6*4) and C100T (CYP2D6*10) of the CYP2D6 gene in coronary heart disease patients taking $\beta\beta$ -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA) / Fedorinov D.S., **Mirzaev K.B.**, Mustafina V.R., Sychev D.A., Maximova N.R., Chertovskikh J.V., Popova N.V., Tarabukina S.M., Rudykh Z.A. // *Drug metabolism and personalized therapy.* – 2018. – V. 33. – №. 4. – P. 195-200. 9/0,5 с. ИФ=0,35, Q2.
 4. **Mirzaev K.B.** Interethnic differences in the prevalence of main cardiovascular pharmacogenetic biomarkers / **Mirzaev K.B.**, Abdullaev S., Akmalova K., Sozaeva J., Grishina E., Shuev G., Bolieva L, Sozaeva M., Zhuchkova S., Gimaldinova N., Sidukova E., Serebrova S., Asoskova A., Shein A., Poptsova M., Suleymanov S., Burashnikova I., Shikaleva A., Kachanova A., Fedorinov D., Sychev D. // *Pharmacogenomics.* – 2020. – V. 21. – №. 10. – P. 677-694. 7/0,33 с. ИФ – 0,54, Q3.
 5. **Mirzaev K.B.** ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia / **Mirzaev K.B.**, Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. // *Pharmacogenomics.* – 2019. – V. 20. – №. 11. – P. 847-865. 8/2 с. ИФ – 0,54, Q3.
 6. **Mirzaev K.B.** Effects of the rs2244613 polymorphism of the CES1 gene on the antiplatelet effect of the receptor P2Y12 blocker clopidogrel / **Mirzaev K.B.**, Osipova D.V., Kitaeva E.J., Shprakh V.V., Abdullaev S.P., Andreev D.A., Mumladze R.B., Sychev D.A. // *Drug metabolism and personalized therapy.* – 2019. – V. 34. – №. 3. – P. 20180039. 6/0,54 с. ИФ=0,35, Q2
 7. **Mirzaev K.B.** The ABCB1, CYP2C19, CYP3A5 and CYP4F2 genetic polymorphisms and platelet reactivity in the early phases of acute coronary syndromes / **Mirzaev K.B.**, Rytkin E., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Sozaeva Z.A., Fedorinov D.S., Konova O.D., Giliarov M.I., Belyakova G.A., Andreev D.A., Sychev D.A. // *Drug metabolism and personalized therapy.* – 2018. – V. 33. – №. 3. – P. 109-118. 9/0,75с. ИФ=0,35, Q2
 8. **Mirzaev K.B.** Genotyping and phenotyping CYP3A4\CYP3A5: no association with antiplatelet effect of clopidogrel / **Mirzaev K.B.**, Samsonova K.I., Potapov

- P.P., Andreev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Sychev D.A. // Molecular biology reports. – 2019. – V. 46. – №. 4. – P. 4195-4199. 4/0,57 с. ИФ – 0,53, Q3.
9. **Mirzaev K.B.** Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan / **Mirzaev K.B.**, Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Konova O.D., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Shuev G.N., Grishina E.A., Sozaeva Z.A. // Genetic testing and molecular biomarkers. – 2017. – V. 21. – №. 12. – P. 747-753. 8/0,88 с. ИФ – 0,41, Q3.
 10. **Mirzaev K.B.** CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome / **Mirzaev K.B.**, Zelenskaya E.M., Barbarash O.L., Ganyukov V.I., Apartsin K.A., Saraeva N.O., Nikolaev K.Y., Ryzhikova K.A., Lifshits G.I., Sychev D.A. // Pharmacogenomics and personalized medicine. – 2017. – V. 10. – P. 107. 9/0,97 с. ИФ – 0,85, Q2.
 11. **Mirzaev K.B.** Do CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms and low CYP3A4 isoenzyme activity have an impact on stent implantation complications in acute coronary syndrome patients? / Rytkin E., **Mirzaev K.B.**, Grishina E.A., Smirnov V.V., Ryzhikova K.A., Sozaeva Z.A., Giliarov M.I., Andreev D.A., Sychev D.A. // Pharmacogenomics and personalized medicine. – 2017. – V. 10. – P. 243. 8/0,73 с. ИФ – 0,85, Q2.
 12. Rytkin E. Selection of miRNAs for clopidogrel resistance prediction / Rytkin E., **Mirzaev K.B.**, Bure I.V., Sychev D.A. // Meta Gene. – 2020. – V. 25. – P. 100745. 5/1,4 с. ИФ – 0,2, Q4.
 13. **Mirzaev K.B.** Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis / Sychev D.A., Abdullaev S.P., **Mirzaev K.B.**, Ryzhikova K.A., Shuyev G.N., Sozaeva Z.A., Grishina E.A., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Kitaeva E.Y., Shprakh V.V., Suleymanov S.S., Bolieva L.Z., Sozaeva M.S., Zhuchkova S.M., Gimaldinova N.E., Sidukova E.E., Asoskova A.V., Mumladze R.B. // Molecular biology reports. – 2019. – V. 46. – №. 3. – P. 2761-2769. 8/0,44 с. ИФ – 0,53, Q3.
 14. **Mirzaev K.B.** CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban / Sychev D.A., Baturina O.A., **Mirzaev K.B.**, Rytkin E., Ivashchenko D.V., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Bochkov P.O., Shevchenko R.V. // Pharmacogenomics and personalized medicine. – 2020. – V. 13. – P. 29. 9/0,1,5с. ИФ – 0,85, Q2.
 15. **Mirzaev K.B.** Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations /

- Sychev D.A., Shuev G.N., Suleymanov S.S., Ryzhikova K.A., **Mirzaev K.B.**, Grishina E.A., Snalina N.E., Sozaeva Z.A., Grabuzdov A.M., Matsneva I.A. // Pharmacogenomics and personalized medicine. – 2017. – V. 10. – P. 93. 11/0,57 с. ИФ – 0,85, Q2.
16. **Мирзаев К.Б.** Фармакогенетические и клинические предикторы низкой эффективности клопидогрела у пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: описание клинического случая / Андреева М.А., **Мирзаев К.Б.**, Сычев Д.А., Рыжикова К.А., Покровский А.В., Харазов А.Ф. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №. 5. – С. 699-702. 3/0,6 с. ИФ – 0,16, Q4.
17. **Мирзаев К.Б.** Влияние аллельного варианта CYP4F2*3 на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом / **Мирзаев К.Б.**, Конова О.Д., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №. 1. – С. 47-52. 5/0,71 с. ИФ – 0,16, Q4.
18. **Мирзаев К.Б.** Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов / **Мирзаев К.Б.**, Иващенко Д.В., Володин И.В., Гришина Е.А., Акмалова К.А., Качанова А.А., Скрипка А.И., Миннигулов Р.М., Морозова Т.Е., Батурина О.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Калинин А.И., Напалков Д.А., Соколова А.А., Андреев Д.А., Сычев И.Н., Бочков П.А., Сычев Д.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – №. 5. - С. 670-677. 7/0,35 с. ИФ – 0,16, Q4.
19. **Мирзаев К.Б.** Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P-450 и мембранных транспортеров в российской популяции / **Мирзаев К.Б.**, Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – №. 3. - С. 393-406. 13/3,25 с. ИФ – 0,16, Q4.
20. **Мирзаев К.Б.** Микро-РНК, как новый биомаркер активности системы цитохрома P-450: значение для прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y12- рецепторов. / Рыткин Э.И., **Мирзаев К.Б.**, Буре И.В., Сычев Д.А. // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 8. - С. 115-117. 2/0,66 с. ИФ – 0,18, Q4.

*Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях,
рекомендованных ВАК РФ*

21. **Мирзаев К.Б.** Частота полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела,

у русских и бурят / Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., **Мирзаев К.Б.**, Рыжикова К.А., Шувев Г.Н., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Когай В.В., Сычев Д.А. // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – №. 3. – С. 43-50. 7/0,87 с. ИФ – 0,49.

22. **Мирзаев К.Б.** Распространенность полиморфного маркера rs2244613 гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах республики Дагестан / Абдуллаев Ш.П., **Мирзаев К.Б.**, Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Рыжикова К.А., Шувев Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – №. 4. – С. 87-90. 3/0,27 с. ИФ = 0,667
23. **Мирзаев К.Б.** Полиморфизм генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические аспекты / Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., **Мирзаев К.Б.** // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28. – №. 3. – С. 79-84. 5/1,25 с. ИФ – 1,1.

Основные положения диссертации в виде научных докладов доложены на научно-практических мероприятиях:

II Международный конгресс кардиологов и терапевтов, (Минск, 2018); Международный конгресс молодых ученых в медицине (Казань, 2018); «Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины», Ежегодная конференция, посвященная актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (Москва, 2018); Четвертый Международный форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019) (Москва, 2019); Третья Российская Зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 2019); Международный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019); Ежегодный Московский Конгресс, посвященный вопросам клинической фармакологии с позиции основоположника академика Вотчала Б.Е. «Вотчаловские чтения» (Москва, 2020); Четвертая Российская Зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 2021), Ежегодный Московский Конгресс, посвященный вопросам клинической фармакологии с позиции основоположника академика Вотчала Б.Е. «Вотчаловские чтения» (Москва, 2021).


Диссертация на тему «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 - Внутренние болезни.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии. Присутствовало на заседании 20 человек, из них докторов наук – 9 человек, в том числе докторов наук по специальностям представленной диссертации: 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология – 4 человека; 14.01.04 - Внутренние болезни – 5 человек.

Результаты голосования: «за» - 20 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет. Протокол № 5 от «29» июня 2021 г.

Синицина Ирина Ивановна,
доктор медицинских наук, доцент,
кафедра клинической фармакологии и терапии,
профессор кафедры.

Согласна на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, доцента Синициной Ирины Ивановны заверяю





Савченко Людмила Михайловна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Ученый секретарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
тел. + 7 (499) 252-21-04, +7 (499) 252-00-65, e-mail: rmaro@rmaro.ru

**Информация о лице, утвердившем Заключение ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России:**

Герасименко Марина Юрьевна,
доктор медицинских наук,
профессор,
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России.
Проректор по научной работе и инновациям.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 г. № 662
«Об определении состава информации о государственной научной аттестации
для включения в федеральную информационную систему государственной
научной аттестации» согласие на обработку персональных данных
подтверждаю.

Герасименко Марина Юрьевна

Подпись проректора по научной работе и инновациям, доктора медицинских
наук, профессора Герасименко Марины Юрьевны заверяю.



Савченко Людмила Михайловна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Ученый секретарь