

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Колбина Алексея Сергеевича на диссертацию Мирзаева Карина Бадавиевича «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям по специальности(ям): 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 - Внутренние болезни.

### Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время занимают лидирующую позицию среди причин смертности во многих странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2017 год ежегодно от ССЗ умирает 17,5 миллионов человек в мире или 31 % случаев смерти в процентном отношении. По данным Европейского общества кардиологов за 2019 год (European Society of Cardiology - ESC) в странах членах ESC на ССЗ приходится 3,1 миллион летальных исходов в год. По данным Росстата за 2018 год суммарная смертность от ССЗ в Российской Федерации составляет 856,1 тысячи человек, что составляет 46,8 % от всех причин смертности за указанный год. Из них на ИБС приходится 453,3 тысяч человек, в том числе на инфаркт миокарда 56,9 тысяч, и на цереброваскулярные заболевания 263,6 тысяч человек.

Одной из клинических проблем в процессе лечения пациентов с ССЗ является вариабельность ответа на блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. По данным зарубежных авторов, число больных со сниженным ответом к блокаторам P2Y<sub>12</sub>-рецепторов достигает 20-40%, а доля пациентов, кровотечениями – до 11%. Доля пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне клопидогрела может варьировать в зависимости от метода измерения и может составлять от 25 до 40 % пациентов с ИБС, в том числе инфарктом миокарда. Частота кровотечений на фоне приема ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов по данным различных исследований, в том числе мета-анализов, составляет от 1 до 11,6 %. Риск кровотечений при комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП, где препаратом выбора среди ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов является клопидогрел, может значительно возрастать.

В подобной вариабельности ответа на антиагреганты большое значение придается генетическим, метаболомным и эпигенетическим факторам. Несмотря на многочисленные исследования в области персонализации фармакотерапии антитромботическими препаратами на основе прогнозирования фармакокинетики

на уровне ферментов биотрансформации и транспортеров, вопрос подбора эффективной и безопасной антиагрегантной терапии остается актуальным. Соответственно важное значение имеет изучение новых перспективных маркеров повышения эффективности и безопасности лечения антитромбоцитарными препаратами.

Новым перспективным инструментом персонализации терапии антитромбоцитарными препаратами у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями является исследование эпигенетических маркеров: некодирующих РНК, таких как микроРНК (microRNA) и их роли в регуляция экспрессии генов и прогнозировании эффективности и безопасности лекарственных средств. Недавние исследования показали, что различные формы микроРНК могут быть использованы как новый эпигенетический биомаркер прогнозирования индивидуального фармакологического ответа на антиагреганты: плазменный уровень специфических микроРНК в крови связан со степенью активации тромбоцитов, что может быть использовано в качестве биомаркера при оценке эффективности антиагрегантной терапии. Перспективным направлением персонализации терапии антитромбоцитарными препаратами может стать также исследование прогностической роли фармакометаболических маркеров, в том числе концентрации лекарственных препаратов и их метаболитов, концентрации эндогенных субстратов изоферментов цитохрома Р-450 и их метаболитов в различных биологических жидкостях.

Проблема персонализации антитромботической терапии на сегодня недостаточно разработана, и требуется проведение комплексных исследований, включающих измерение активности изоферментов цитохрома Р450, генотипирование, оценку фармакокинетических и фармакодинамических параметров лекарственного препарата, а также анализ уровня экспрессии генов на основе циркулирующей микроРНК.

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

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Автором проведено исследование, посвященное 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. При оценке эффективности и безопасности фармакотерапии использованы шкалы, которые рекомендованы для этих целей в рамках научных исследований. Дизайн исследования подробно описан автором в соответствующем

разделе диссертации.

Мирзаев К.Б. сформулировал концепцию персонализированного подхода к проведению антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Соискателем была выдвинута научная идея создания персонализированной схемы выбора ингибитора P2Y<sub>12</sub>-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.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации базируются на достаточном количестве измерений, выполненных на сертифицированном оборудовании, имеющем свидетельства о поверке, достоверность исследований также подтверждается табличным материалом и рисунками. Разработанные методики валидированы, полученные результаты статистически обработаны, согласно требованиям действующей нормативной документации.

Соискателем проработано 300 литературных источников отечественных и иностранных авторов. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором экспериментальных данных.

### **Оценка достоверности и новизны результатов исследования**

Автором выявлена высокая вариабельность фармакодинамического ответа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями различных клинико-нозологических групп, получающих антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-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.

Автором доказано, что фармакогенетическое тестирование по аллельным вариантам генов CYP2C19, P2Y<sub>12</sub>, CYP4F2, PEAR1 позволяет прогнозировать резистентность к клопидогрелу у пациентов с острым коронарным синдромом (ген: CYP2C19), острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий (гены: CYP2C19, CYP4F2), ишемическим инсультом (ген P2Y<sub>12</sub>) что позволяет использовать фармакогенетическое тестирование по данным маркерам для прогнозирования эффективности клопидогрела с целью повышения эффективности антитромбоцитарной терапии острого коронарного синдрома,

острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемического инсульта.

Автором выделены основные особенности распространенности фармакогенетических биомаркеров, ассоциированных с нарушением ответа на ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, среди этнических групп Российской Федерации, что позволяет использовать полученные результаты при планировании внедрения персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и прогнозировании ее эффективности для разных регионов Российской Федерации.

Автором 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.

Автором доказано отсутствие взаимосвязи: уровня активности изофермента CYP3A4 и минимальной равновесной концентрации клопидогрела и тикагрелора с антиагрегантным действием данных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-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 избегать необоснованного использования данных методов прогнозирования эффективности антиагрегантной терапии, что подтверждает нецелесообразность использования перечисленных молекулярных биомаркеров для прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов.

Автором разработана схема персонализации назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в каждом конкретном случае, что способствует улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов.

Таким образом автором в исследовании:

- 1) впервые выявлены новые фармакогенетические биомаркеры, ассоциированные с кровотечениями у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих

антиагрегантную и антикоагулянтную терапию;

2) впервые доказана ассоциация микроРНК с концентрацией тикагрелора и его метаболита в плазме у пациентов острым коронарным синдромом;

3) впервые доказана ассоциация новых фармакогенетических биомаркеров с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий;

4) впервые разработан алгоритм прогнозирования ответа на тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом и алгоритм прогнозирования риска смерти от всех причин на основе технологии машинного обучения для выявления наиболее значимых клиничко-демографических фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических факторов у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий;

5) предложена схема персонализации назначения ингибиторы P2Y12-рецепторов

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автором 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 для науки 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 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 P2Y<sub>12</sub>-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».

Применение на практике схем персонализации антиагрегантной терапии, позволит на основе фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболомных 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.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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».

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе:

- Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 23 статьи, из них:

- в изданиях из перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки – 3 статьи.
- в изданиях, включенных в международные базы данных: Scopus – 17 статей.
- обзорных статей – 3.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных докладов 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).

## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 300 источников. Работа содержит 34 таблицы и 39 рисунков. Диссертация изложена на 214 страницах печатного текста.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Клинико-лабораторная часть работы – посвящена изучению влияния фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-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. Популяционно-этническая – оценка распространенности клинически значимых фармакогенетических биомаркеров среди этнических групп Российской Федерации, для определения приоритетности внедрения фармакогенетического тестирования, обеспечивающего повышение эффективности и безопасности терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом. Биоинформатическая часть работы – посвящена прогнозированию фармакологического ответа на ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-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.

Первая глава представляет собой подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в рамках которого автором всесторонне освещена проблема вариабельности ответа на антиагрегантные лекарственные средства и подходам к прогнозированию ответа на лечение с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии острого коронарного синдрома, острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий, ишемического инсульта. Обзор исчерпывающе излагает проблемы резистентности к антиагрегантам у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Автором подробно проанализирован вклад фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров, а также этнических особенностей в вариабельность ответа на ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Достаточно подробно освещены противоречия и недостатки проведенных на сегодня исследований, что и послужило основанием для проведения данной работы.

Во второй главе представлено описание дизайном исследования, материалов и методов исследования. Диссертация включает клиническую часть, популяционно-этническую часть и биоинформатическую часть. В клиническую часть исследования включено 467 пациентов: 1) проспективное исследование на 122 пациентах с ишемическим инсультом в острой фазе, получающие клопидогрел (75 мг в сут); 2) кросс-секционное исследование на 128 пациентах с острым коронарным синдромом с чрескожным коронарным вмешательством, получающие тикагрелор (90 мг 2 раза в сут) + АСК (75 мг в сут); 3) кросс-секционное исследование на 115 пациентах с острым коронарным синдромом с чрескожным коронарным вмешательством, получающие клопидогрел (75 мг в сут) + АСК (75 мг в сут); 4) Проспективное исследование 102 пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), получающих клопидогрел (75 мг в сут) + АСК (75 мг в сут) + ривароксабан (15-20 мг в сут) или клопидогрел (75 мг в сут) +



ривароксабан (15-20 мг в сут). Для оценки эффективности терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов применялись светооптические методы оценки агрегации тромбоцитов: прикроватной оценки активности тромбоцитов — VerifyNow P2Y<sub>12</sub> («Accumetrics», США) и стандартный турбодиметрический метод (Helena BioSciences Europe, Великобритания). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ. Определение аллелей ABCB1 (rs1045642), ABCG2 (rs2231142), CYP3A5 (rs776746), CYP3A4 (rs35599367), CYP2C19 (\*2 - rs4244285, \*3 - rs4986893, \*17 - rs12248560), CYP2B6 (rs2279343), CES1 (rs2244613), PON1 (rs662), PEAR1 (rs57731889, rs822442, rs41273215), IGTB3 (rs5918T), P2Y<sub>12</sub> (rs3732759, rs2046934), CYP4F2 (rs2108622), B4GALT2 (rs1061781)? SLCO1B1 (rs4149056), UGT2B7 (rs61361928) для клинической и популяционно-этнической части проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с учетом простоты метода и приемлемой чувствительности и специфичности. Определение микроРНК miR-126, микроРНК -150, микроРНК -223, микроРНК -142, микроРНК -34a, микроРНК -29a-3p проводилось методом количественно полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этническую принадлежность участников популяционно-этнической части исследования устанавливали с помощью метода самоидентификации. Определение минимальной равновесной концентрации тикагрелора, метаболита тикагрелора, клопидогрела и активности системы изоферментов CYP3A4/5 проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс спектрометрической детекцией (ВЭЖХ МС/МС) путем оценки уровней препарата в плазме перед очередной дозой через 5 периодов полувыведения и концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в утренней моче, соответственно. Прогностическая оценка клинико-демографических, лабораторно-инструментальных фармакогенетических, фармакоэпигенетических и фармакометаболических параметров эффективности и безопасности терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов использованы установленные методы статистики (параметрические и непараметрические). Использованные модели машинного обучения для предсказания агрегации и клинических исходов: регрессионной линейной модели, регрессионной модели случайного леса, пуассоновской регрессии, Support Vector, Machine, Random Forest, Gradient Boosting algorithms, CatBoost. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0.

Главы с третьей по шестую излагают полученные автором результаты. Клинико-лабораторная часть работы — посвящена изучению влияния фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-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. Популяционно-этническая – оценка 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. 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.

В третьей главе изложены результаты оценки вариабельности ответа на P2Y12 ингибиторы, результаты фармакогенетического исследования по влиянию генетических маркеров на антиагрегантное действие клопидогрела и тикагрелора у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, результаты поискового исследования новых фармакогенетических маркеров риска кровотечения при терапии клопидогрелом у пациентов с ФП и ОКС. В исследовании было показано, что резистентность к клопидогрелу встречается среди 23,6%, 11,7% и 30,3% пациентов с ОКС, ОКС в сочетании с ФП и ишемическим инсультом, соответственно. Резистентность к тикагрелору по предложенным границам встречается среди 7,8% пациентов с ОКС. Фармакогенетическое тестирование по маркеру rs4244285 гена CYP2C19 прогнозирует резистентность к клопидогрелу у пациентов с ОКС (ОШ=3,795 ДИ 1,3-11,078; p=0,024). Фармакогенетическое тестирование по маркеру rs2108622 гена CYP4F2 и rs41273215 гена PEAR1 прогнозирует геморрагические осложнения на фоне клопидогрела у пациентов с ОКС в сочетании с фибрилляцией предсердий (ОШ=7,279 ДИ:1,483-35,722; p=0,008). (ОШ=3,802 ДИ 1,032-14,722; p=0,0035). Фармакогенетическое тестирование по маркеру rs2046934 гена P2Y12 прогнозирует резистентность к клопидогрелу на 13 день у пациентов с ишемическим инсультом (ОШ=0,367 ДИ: 0,145-0,930; p=0,0042). Фармакогенетическое тестирование по ABCB1 (rs1045642), SLCO1B1 (rs4149056), CYP3A5 (\*3 (rs776746)), CYP3A4 (\*22 (rs35599367), rs2242480), CYP2C19 (\*2 (rs4244285), \*3 (rs4986893), \*17 (rs12248560)), CES1 (rs2244613), UGT2B7 (rs61361928), PON1 (rs662), PEAR1 (rs822442, rs41273215), IGTB3 (rs5918T), P2Y12 (rs2046934), CYP4F2 (rs2108622) не позволяет достоверно прогнозировать резистентность к тикагрелору у пациентов с ОКС. Методом секвенирования нового поколения выявлены однонуклеотидные замены в генах: CES1 (rs3826193 – частота 91,6%, rs3826192 - частота 83,3%, rs62028647 - частота 91,6%, rs3826191 - частота 91,67%, rs74019278 - частота 91,6%, rs76828834 - частота

91,6%), P2Y12 (rs6785930 - 66,6%) и ABCG2 (rs2231148 - частота 75,0), которые были ассоциированы с развитием геморрагических осложнений на фоне комбинированной антитромботической терапии (клопидогрел+ривароксабан) у пациентов с ОКС в сочетании с фибрилляцией предсердий. Полученные частоты распространенности клинических значимых аллелей по маркерам ABCB1 (rs1045642), CYP3A5 (rs776746), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs12248560), CYP2C9 (rs1799853, rs1057910), CES1 (rs2244613), CYP4F2 (rs2108622), SLCO1B1 (rs4149056) позволят спрогнозировать большую подверженность к риску резистентности к ингибиторам P2Y12-рецепторов (клопидогрелу и тикагрелору) и нежелательным лекарственным реакциям в определенных популяциях, а так же определить приоритетность внедрения персонализированных алгоритмов антиагрегантной терапии сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом популяционно-этнических особенностей.

В четвертой главе представлены результаты фармакоэпигенетического и фармакометаболического исследования по прогнозированию индивидуального фармакологического ответа при применении ингибиторов P2Y12 рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании было показано, что оценка плазменного уровня микроРНК-126, микроРНК-150, микроРНК-223, микроРНК-142, микроРНК-34а, микроРНК-29а-3р, регулирующих экспрессию фармакокинетических и фармакодинамических генов-кандидатов ингибиторам P2Y12-рецепторов не позволяет достоверно прогнозировать фармакологический ответ на клопидогрел у пациентов с ОКС. Оценка плазменного уровня микроРНК-223 ( $r^2=0,292$ ,  $p=0,001$ ), микроРНК-126 ( $r^2=0,292$ ,  $p=0,001$ ) и микроРНК-150 ( $r^2=0,121$ ,  $p=0,038$ ) прогнозирует остаточную реактивность тромбоцитов на фоне тикагрелора у пациентов с ОКС. Минимальная равновесная концентрация тикагрелора, метаболита тикагрелора, клопидогрела, метаболическое отношение бета-гидрокортизол/кортизол при приеме тикагрелора достоверно не предсказывают уровень остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии и не позволяет прогнозировать развитие резистентности к терапии тикагрелором и клопидогрелом.

В пятой главе автором представлены частоты носительства клинически значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с индивидуальными особенностями фармакологического ответа на ингибиторы P2Y12-рецепторов, в различных этнических группах Российской Федерации (мультиэтнический фармакогенетический анализ).

В шестой главе обобщены полученные автором результаты и представлены результаты биоинформатического анализа, а также схема персонализации фармакотерапии при применении ингибиторов P2Y12 рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Алгоритмы биоинформатического анализа позволяют предсказать смертность от всех причин и уровень остаточной

реактивности тромбоцитов у пациентов острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий, получающих клопидогрел, а также уровень остаточной реактивности тромбоцитов, получающих тикагрелор. Предложенная схема терапии позволяет выявлять пациентов-кандидатов на фармакогенетическое тестирование и персонализированный выбор ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, в основе которого лежит использование оптимального комплекса клинико-демографических и молекулярных (фармакогенетических и фармакоэпигенетических) маркеров.

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

### **Замечания к диссертации**

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы не имеется.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Мирзаева Карина Бадавиевича «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение - обоснован персонализированный подход к фармакотерапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией, повышающий эффективность и безопасность лечения, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Мирзаев Карин Бадавиевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских по специальностям: 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 - Внутренние болезни.

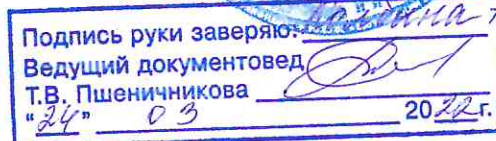
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
им. И.П. Павлова Минздрава России  
Колбин Алексей Сергеевич  
(197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Е-  
mail: [info@1spbgmu.ru](mailto:info@1spbgmu.ru) Тел.: 8 (812) 338 7895)

(шифр специальности 14.03.06 - Фармакология,  
клиническая фармакология)

Дата : 24.03.2022

Подпись д.м.н., профессора, Колбина А.С. заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Е-mail: [info@1spbgmu.ru](mailto:info@1spbgmu.ru)

Тел.: 8 (812) 338 7895