

ОТЗЫВ

заведующего кафедрой фармакологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Романова Бориса Константиновича (14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология) на автореферат диссертации 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.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию среди причин смертности во многих странах мира. При этом тромбоциты играют важную роль в патогенезе тромботических осложнений: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и окклюзии периферических артерий. Антитромбоцитарная терапия, включающая блокатор P2Y₁₂-рецептора, является важным компонентом лечения больных с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Одной из клинически значимых проблем в процессе лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является вариабельность ответа на блокаторы P2Y₁₂-рецепторов. В подобной вариабельности ответа на антиагреганты большое значение придается генетическим, метаболомным и эпигенетическим факторам. Текущее диссертационное исследование посвящено изучению подходов к повышению эффективности и безопасности антиагрегантной терапии путем персонализации применения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе широкого спектра фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболомных биомаркеров. Особенностью диссертационного исследования является так включение блока по изучению популяционно-этнических особенностей носительства фармакогенетических маркеров ответа на антиагреганты, а также использование методов машинного обучения.

Цель и задачи исследования являются адекватными. Исследование хорошо спланировано, включает последовательно проспективную клиническую часть, кросс-секционную клиническую часть, популяционную часть и биоинформатическую часть. Выбор методик и шкал для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии является обоснованным. Научные положения, рекомендации и выводы обоснованы, логически вытекают из результатов исследования и соответствуют целям и задачам.

В исследовании 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 говорит о перспективности использования фармакогенетического тестирования по данным маркерам для прогнозирования эффективности клопидогрела. В популяционной части 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. При этом в исследовании не показана взаимосвязь: уровня активности изофермента CYP3A4 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. По результатам исследования разработана схема персонализации назначения ингибиторов P2Y12-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров: фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических. Применение предложенных схем обеспечивает персонализированный подход к лечению острого коронарного синдрома и ишемического инсульта, 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. С учетом неоднородности распределения частоты клинически значимых фармакогенетических маркеров прогнозирования ответа на ингибиторы P2Y12-рецепторов, автором также представлены предпосылки для разработки индивидуализированных алгоритмов антиагрегантной терапии в различных регионах компактного проживания этнических групп Российской Федерации.

Результаты исследования Мирзаева К.Б. вносят важный вклад в совершенствование подходов к прогнозированию антиагрегантного ответа на ингибиторы P2Y12-рецепторов, в том числе использованию новых перспективных «омиксных» биомаркеров предикции ответа на препарат. Полученные в исследовании результаты могут быть использованы для разработки рекомендаций по созданию комплексных алгоритмов персонализации лечения больных с показаниями для ингибиторов P2Y12-рецепторов. В конечном счете, это позволит повысить эффективность и безопасность лечения больных сердечно-сосудистыми

заболеваниями, снизить тяжесть социально-экономического бремени в виде немалых расходов на коррекцию последствий неэффективности терапии или развития нежелательных лекарственных реакций.

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.

Заведующий кафедрой фармакологии
педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология)

д.м.н., доцент

14 апреля 2022

 Романов Б.К.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: +7 (495) 434-14-22, Email: rsmu@rsmu.ru

