

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/201-2021

решение диссертационного совета от 26 апреля 2022 года № 6

О присуждении Мирзаеву Карину Бадавиевичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» в виде рукописи по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.04 – Внутренние болезни принята к защите 25 января 2022 г., протокол № 2/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0457/Р от 28.05.2020г.).

Мирзаев Карин Бадавиевич, 1991 года рождения, в 2014 году с отличием окончил ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Генотипирование и фенотипирование изоферментов цитохрома Р-450 для прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела при остром коронарном синдроме: клинические и этнические аспекты»

защитил в 2016 году в диссертационном совете, на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 года по настоящее время Мирзаев Карин Бадавиевич работает проректором по науке и инновациям и по совместительству с 2020 года заведующим научно-исследовательской лабораторией геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Диссертация «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» выполнена на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научные консультанты:

– член - корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Сычев Дмитрий Алексеевич, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ректор, кафедра клинической фармакологии и терапии, заведующий кафедрой;

- доктор медицинских наук, профессор Андреев Денис Анатольевич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, заведующий кафедрой;

Официальные оппоненты:

- Петров Владимир Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский

университет» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, заведующий кафедрой

- Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой

- Комаров Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, отдел клинических проблем атеротромбоза, ведущий научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва в своем положительном заключении, подписанным Заслуженным деятелем науки РФ, доктором медицинских наук, профессором Верткиным Аркадием Львовичем – заведующим кафедрой терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи и доктором медицинских наук, профессором Мартыновым Анатолием Ивановичем – профессором кафедры госпитальной терапии №1 указала что, диссертационная работа Мирзаева Карина Бадавиевича «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров», представленная на соискание ученой 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 научно-практическое, медицинское и социально-экономическое значение - обоснован персонализированный подход к фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ОКС, ОКС с

ФП, ишемическим инсультом, повышающий эффективность и безопасность лечения. Главным достоинством работы является выявление и обоснование необходимости применения доступных предикторов неэффективности клопидогреля. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 наук по специальностям: 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 – Внутренние болезни.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, г. Москва – Голуховой Елены Зеликовны; доктора медицинских наук, заведующего кардиологическим отделением №2 (для проведения рентгенхирургических методов лечения) с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, доцента кафедры кардиологии и общей терапии ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, главного кардиолога Управления делами Президента РФ, г.Москва – Ломакина Никиты Валерьевича; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, г. Москва – Романова Бориса Константиновича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 32 опубликованных работ, 23 из них по теме диссертации, общим объемом 4,9 печатных листа, научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 20 статей, 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 – 2, а также 1 письмо.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **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.
2. **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.

3. **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.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Выявлена значительная 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 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 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. 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 исследования обоснована тем, что полученные результаты существенно расширяют знания в области прогнозирования ответа на антиагрегантную терапию, что актуально не только для 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 автором 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».

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены образовательный процесс на кафедре клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и в практической деятельности НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы уровне областных и федеральных учреждений практического здравоохранения для повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразно продолжение исследовательской работы в данном направлении с целью разработки автоматизированных комплексных систем поддержки принятия решений на основе клинико-демографических и молекулярных маркеров.

Определено, 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). Представлены схема персонализации назначения ингибиторов P2Y12-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров: фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических.

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

Оценка достоверности результатов исследования. Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: в исследование было включено 467 пациентов и 2406 здоровых добровольцев, методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального, лабораторного и статистического методов. 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 разработки «Системы поддержки принятия решений» и внедрения ее в реальную клиническую практику в помощь врачам: кардиологу, терапевту, неврологу, клиническому фармакологу. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы так же общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-

практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 20 статей, 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 – 2, а также 1 письмо.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществляла все этапы диссертационной работы и принимала непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 16 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 22, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

На заседании 26 апреля 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Мирзаеву Карину Бадавиевичу ученую степень доктора медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«28» апреля 2022 года