

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук (14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология), профессора, заведующей кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации Решетько Ольги Вилоровнына диссертацию Рыткина Эрика Игоревича на тему «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

За последние несколько лет появились данные исследований, подтверждающих значимость некодирующих РНК. Из них наибольший интерес представляют микро-РНК. Микро-РНК- это короткие, сохранившиеся в ходе эволюции последовательности длиной 17-25 нуклеотидов. Данные последовательности принимают участие в регуляции экспрессии генов на этапе посттранскрипции. Микро-РНК регулируют экспрессию гена, подстраивая трансляцию белка. Микро-РНК способны регулировать экспрессию многих ADME генов (Absorption, distribution, metabolism, excretion - абсорбции, распределения, метаболизма и выведения), которые могут быть ответственны за резистентность к препаратам. Такая способность регулировать экспрессию генов делает их потенциальным инструментом персонализации терапии антитромботическими препаратами при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Таким образом, актуальность темы диссертации заключается в том, что результаты исследования позволяют использовать микро-РНК в качестве биомаркеров эффективности лекарственных препаратов. Определение уровней экспрессии микро-РНК позволит прогнозировать индивидуальный ответ и снизить число жизнеугрожающих событий, что особенно важно в случае применения антитромботических препаратов.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Следует отметить хороший методический уровень и комплексность выполненной работы. Для решения поставленной задачи, а именно разработки подхода к прогнозированию антитромботического действия препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, и у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, Рыткин Э.И. использовал значения полученных уровней экспрессии семи микро-РНК; значений остаточной реактивности тромбоцитов, измеренной при помощи прибора VerifyNow; результатов определения носительства 17 значимых для клопидогрела, 6 для тикагрелора, 4 для ривароксабана полиморфизмов генов системы ADME, а также использовал значения измеренной активности изофермента CYP3A4 у 137 пациентов с острым коронарным синдромом (n=80) и неклапанной фибрилляцией предсердий (n=57). Степень достоверности результатов подтверждается объемом проанализированных наблюдений и статистической обработкой материала. Безусловным достоинством работы является применение таких современных методик, как определение экспрессии микро-РНК, фармакогенетического тестирования, определения остаточной реактивности тромбоцитов.

Данное исследование, начиная с создания и применения алгоритма по поиску микро-РНК и заканчивая комплексной оценкой влияния уровней экспрессии плазменных микро-РНК на показатели коагуляции и уровней остаточной реактивности тромбоцитов, также поддержанное фармакогенетическим анализом взаимосвязи уровней экспрессии микро-РНК и наличием значимых полиморфизмов генов, впервые предлагает потенциальные плазменные микро-РНК для оценки эффективности антитромботических препаратов.

В диссертационной работе также представлен универсальный алгоритм отбора релевантных микро-РНК для лекарственных средств на примере отбора значимых микро-РНК для клопидогрела и тикагрелора; представлены *circos*-плоты с наиболее значимыми микро-РНК для полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме клопидогрела и тикагрелора. Данный универсальный алгоритм позволяет обозначить основные этапы процесса поиска релевантных микро-РНК для любых лекарственных средств.

На основании данных результатов фармакогенетического тестирования, их корреляции с параметрами коагуляции и остаточной реактивности тромбоцитов был сделан вывод, что исследованные микро-РНК могут служить новыми фармакотранскриптомными маркерами эффективности антитромботических лекарственных средств. Таким образом, новизна приведенных в исследовании результатов не вызывает сомнения.

Научно-практическая значимость результатов диссертации

Результаты диссертационной работы, выполненной Рыткиным Э.И., имеют большой научно-практический интерес, поскольку направлены на решение важной задачи, а именно оценки использования плазменных микро-РНК в качестве биомаркеров фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов. Для поиска и подбора релевантных микро-РНК был создан и опробован на антитромботических препаратах универсальный алгоритм отбора

микро-РНК для лекарственных препаратов. Данный алгоритм имеет практическую ценность: исследователи и создатели тест систем, так называемых, lab-on-a chip, могут его использовать для подбора микро-РНК для включения в чип. Данный алгоритм позволит отобрать как самые релевантные микро-РНК, так и те, экспрессия которых соотносится с наибольшим числом регулируемых генов (так как микро-РНК могут регулировать множество генов). Отобранные микро-РНК на основании алгоритма и данных литературы были исследованы на предмет влияния на параметры коагуляции, остаточной реактивности тромбоцитов, то есть был оценен их потенциал стать биомаркерами; возможное влияние на коагуляцию и параметры гемостаза были дополнены данными по фармакогенетике. На основании данных результатов фармакогенетического тестирования, их корреляции с параметрами коагуляции и остаточной реактивности тромбоцитов был сделан вывод, что исследованные микро-РНК могут служить новыми фармакотранскриптомными маркерами эффективности антитромботических лекарственных средств.

Таким образом, результаты данной работы могут быть использованы в клинической и исследовательской практике в качестве фармакотранскриптомных биомаркеров прогнозирования особенностей фармакодинамических эффектов у пациентов, принимающих клопидогрел, тикагрелор, ривароксабан. Алгоритм для поиска релевантных микро-РНК, разработанный Рыткиным Э.И. может быть использован для подбора микро-РНК в качестве биомаркера любого лекарственного средства.

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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология. Выносимые на защиту положения обоснованы автором и дают полное представление о концепции работы. Выводы и практические рекомендации

полностью соответствуют целям и задачам исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенных исследований. Это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати и личный вклад автора

По теме диссертации имеется 10 публикаций: 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (также входят в базу данных SCOPUS, Q4); в зарубежных рецензируемых научных изданиях - 5 статей, входящих в базы данных SCOPUS (из них Q1 - 2 статьи, Q2 - 2 статьи, Q4 - 1 статья). Также опубликованы тезисы в зарубежных рецензируемых научных изданиях, индексируемых в SCOPUS, Q1 - 2 тезиса; в российских научных изданиях, индексируемых в РИНЦ - 1 тезис. Основные положения работы были представлены на IV-ом международном Форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019) (21-23 марта 2019 года, Москва), XIV-ом международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (17-19 октября 2019 года, Санкт-Петербург), 27 Российском Национальном Конгрессе "Человек и Лекарство" (6-9 апреля 2020 года, Москва), VI-ом Ежегодном Научном Конгрессе «Вотчаловские чтения» (28 мая 2020, Москва), V-ом международном Форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2020) (29-31 октября 2020 года, Москва). Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Автору принадлежит ведущая роль во всех этапах диссертационной работы, начиная от формирования целей и задач, дизайна исследования и заканчивая

детальным анализом полученных данных, написанием текста работы, подготовки докладов и публикаций.

Структура диссертации

Диссертация написана в классическом стиле, объем диссертационного исследования составляет 105 страниц машинописного текста, в том числе 11 таблиц и 11 рисунков. Диссертационная работа состоит из Введения, трех глав (Глава 1 даёт литературный обзор; Глава 2 посвящена анализу материалов и методов исследования, Глава 3 описывает результаты собственного исследования); выводов по главам, Заключения, Выводов, Практических рекомендаций и Списка литературы. Список литературы включает 139 источников.

В главе «Введение» представлено аргументированное обоснование актуальности данного исследования, четко сформулированы новизна, цель и задачи работы. Обзор литературы подробно отражает состояние исследуемой проблемы в мире. В главе «Материалы и методы» детально описаны клинические и специализированные лабораторные методы исследования, статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне проведенного исследования. Результаты исследования изложены ясно и наглядно, с использованием новаторских методов визуализации. Диссертацию завершает список сокращений и список литературы, содержащий 139 источников.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

При анализе результатов исследования Рыткина Э.И. в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему в работе в качестве критерия эффективности ривароксабана не выбрана активность X фактора свертывания крови (прямая точка приложения действия данного препарата) и, соответственно, не

оценивались ее фармакотранскриптомные биомаркеры? Не полагаете ли Вы, что это было бы более точной оценкой для прогнозирования эффективности и безопасности данного препарата?

2. Как можно объяснить, что современные руководства по использованию прямых оральных антикоагулянтов не требуют мониторингования АЧТВ, протромбина и тромбинового времени при приеме данных препаратов?

Заданные вопросы не являются принципиальными и вызваны большим клиническим интересом к результатам представленной работы и служат дополнительным аргументом в пользу её высокой оценки.

Заключение

Таким образом, диссертация Рыткина Эрика Игоревича на тему «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи - разработка подхода к прогнозированию антитромботического действия препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, и пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе результатов определения уровней экспрессии микро-РНК и фармакогенетических исследований.

Диссертационная работа Рыткина Эрика Игоревича не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 16 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

Сеченовского Университета от 31.01.2020 года №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Рыткин Э.И., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук
(14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология),
профессор, заведующий кафедрой
фармакологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский
государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Решетько Ольга Вилоровна

31 марта 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410012, Российская Федерация, Саратовская область, город Саратов, улица Большая Казачья, 112
Контактные телефоны: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00
Факс: (845-2)-51-15-34
Адрес электронной почты: meduniv@sgmu.ru
<http://www.sgmru.ru/>

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:

Начальник ОК СГМУ

