

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации  
академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2021 года



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Рыткина Эрика Игоревича на тему: «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной медицины: поиску новых биомаркеров прогнозирования эффектов антитромботических препаратов. Из них наибольший интерес представляют микро-РНК. Микро-РНК — это короткие, сохранившиеся в ходе эволюции последовательности длиной 17-25 нуклеотидов. На этапе посттранскрипции эти некодирующие последовательности принимают участие в регуляции экспрессии генов. 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.

Это свидетельствует о несомненной актуальности проведенной научно-исследовательской работы Рыткина Э.И., посвященной микро-РНК как биомаркеру прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов.

### **Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Данное исследование впервые предлагает потенциальные плазменные микро-РНК для оценки эффективности антитромботических препаратов. Помимо создания и применения алгоритма по поиску микро-РНК, в диссертационной работе Рыткина Э.И. проводится комплексная оценка влияния уровней экспрессии плазменных микро-РНК на показатели коагуляции и уровней остаточной реактивности тромбоцитов, также



приводятся результаты фармакогенетического анализа взаимосвязи уровней экспрессии микро-РНК и наличия значимых полиморфизмов генов.

Остановливаясь на достоинствах работы, следует, во-первых, подчеркнуть её хороший методический уровень, а во-вторых, комплексность исследования. Для разработки подхода к прогнозированию антитромботического действия препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, и у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, диссертант использовал результаты следующих лабораторных исследований крови и мочи пациентов: полученные уровни экспрессии семи микро-РНК; значения остаточной реактивности тромбоцитов, измеренные при помощи прибора VerifyNow; результаты определения носительства 17 для клопидогрела, 6 для тикагрелора, 4 для ривароксабана значимых полиморфизмов генов, результаты измеренной активности изофермента CYP3A4. Объем исследования составил 137 пациентов, из них с острым коронарным синдромом 80 пациентов и неклапанной фибрилляцией предсердий 57 пациентов.

Необходимо отметить, что аналогов подобной комплексной работе по изучению микро-РНК как новых биомаркеров прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов в современной литературе не описано.

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

В диссертационной работе Рыткина Э.И. 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 может быть использован для обозначения основных этапов процесса поиска релевантных микро-РНК для лекарственных средств.

Практические рекомендации, разработанные в процессе диссертационного исследования, внедрены в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Алгоритм для поиска релевантных микро-РНК, разработанный Рыткиным Э.И. может быть использован для подбора микро-РНК в качестве биомаркера лекарственных средств.

### **Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

Высказанные диссертантом положения, выводы и рекомендации представляются обоснованными. Изученные выборки пациентов были репрезентативны, число включенных в исследование пациентов являлось достаточным для выявления искомых закономерностей.

Необходимо отметить высокий методический уровень выполненной работы, глубокую проработку литературы, использование современных методов исследования, которые соответствовали поставленным задачам. При обработке данных использован статистический анализ с применением надлежащих методов статистического анализа.

Выносимые на защиту положения обоснованы автором и дают полное представление о концепции работы. Сделанные автором выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и задачам



исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенных исследований.

### **Полнота изложения результатов диссертации работы в научной печати**

Результаты выполненного исследования нашли отражения в 10 публикациях: 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 крупных национальных и международных конгрессах. 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.

### **Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом**

Диссертация написана в классическом стиле, 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, Заключение, Выводов, Практических рекомендаций и Списка литературы. Объем диссертационного исследования составляет 105 страниц машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 11 рисунками. Список литературы включает 139 источников.

В целом диссертация производит самое благоприятное впечатление. Диссертация и автореферат написаны хорошим языком, легко и с интересом читаются, технически грамотно оформлены, содержат значительный объем новой информации, и указывают на глубокое понимание автором изучаемой проблемы. Существенных замечаний по работе нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа 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 научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи - разработки 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.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования, диссертация полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к



