

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 кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/200-2020

решение диссертационного совета от 27 апреля 2021 года № 8

О присуждении Рыткину Эрику Игоревичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов» в виде рукописи по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 26 января 2021 г., протокол № 3 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 Университета № 0457 от 28.05.2020г.).

Рыткин Эрик Игоревич, 1992 года рождения, в 2016 году окончил с отличием ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «лечебное дело».

С 2018 года обучается очной аспирантуре в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. В настоящее время не работает.

Диссертация на тему «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов» выполнена на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научный руководитель:

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

Научный консультант:

- кандидат медицинских наук, доцент, Мирзаев Карин Бадаевич, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины, отдел персонализированной медицины, заведующий отделом.

Официальные оппоненты:

- Прокофьев Алексей Борисович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, Центр клинической фармакологии, директор;

- Решетько Ольга Вилоровна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра фармакологии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России. г. Санкт-Петербург в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Колбиным Алексеем Сергеевичем - профессором кафедры фармакологии и доказательной медицины указала, что 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Рыткин Эрик Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, профессора Курса практической подготовки врачей кафедра анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва – Валетовой Валерии Вячеславовны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

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

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России. г. Санкт-Петербург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,8 печатных листа, 2 статьи в рецензируемых научных изданиях (в том числе индексируемые в базе данных Scopus), 5 статей, индексируемые в базе данных Scopus, 2 иностранные публикации, 1 публикация в научно-практическом журнале.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Rytkin, E.I.**, Mirzaev, K.B., Bure, I.V. & Sychev, D.A. / Micro-RNA as a new biomarker of activity of the cytochrome system P-450: Significance for predicting the antiplatelet action of P2Y12 receptor inhibitors // **Terapevticheskii Arkhiv** - 2019.; № 91, no. 8; с 115-117
2. Sychev, D.A., Sychev, I.N., Mirzaev, K.B., **Rytkin, E.I.**, Ivashchenko, D.V., Bure, I.V. & Otdelenov, V.A. / Clinical pharmacology technologies for personalization of cardiovascular diseases drug treatment: Focus on direct oral anticoagulants. // **Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk**; -2019. № 74, No 5; с. 299-306

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые оценена возможность использования плазменных микро-РНК в качестве биомаркеров фармакодинамических эффектов. Выявлены и проанализированы значимые корреляции между уровнями экспрессии плазменных микро-РНК и показателями остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов, принимающих ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов. Найдены статистически значимые корреляции между уровнями экспрессии микро-РНК и показателями коагуляции у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Проанализированы наиболее значимые полиморфизмы ADME генов как для клопидогрела и тикагрелора, так и для ривароксабана; оценена их связь с уровнями экспрессии плазменных микро-РНК.

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.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Применительно к проблеме диссертации результативно использован комплекс инновационных лабораторных методов определения экспрессии микро-РНК, а также детектирования значимых полиморфизмов ADME генов. Используются также высокотехнологичные методики определения остаточной реактивности тромбоцитов и методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией.

В исследовании оценена возможность использования плазменных микро-РНК в качестве биомаркеров фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов. создан и опробован на антитромботических препаратах универсальный алгоритм отбора микро-РНК для лекарственных препаратов.

На основании данных, полученных в результате проведения фармакогенетического тестирования, их корреляции с параметрами коагуляции и остаточной реактивности тромбоцитов, в работе был сделан вывод, что исследованные микро-РНК могут служить новыми фармакотранскриптомными маркерами эффективности антитромботических лекарственных средств.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Результаты диссертационного исследования внедрены в деятельность НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по поиску и использованию новых фармакотранскриптомных биомаркеров для прогнозирования особенностей фармакодинамических эффектов у пациентов, принимающих клопидогрел, тикагрелор, ривароксабан. Алгоритм, представленный в данной диссертационной работе, также используется в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России для отбора релевантных микро-РНК и последующего заказа реактивов.

Доказана возможность использования плазменных микро-РНК miR-29, miR-34, miR-126, miR-142, miR-223 в качестве фармакотранскриптомных биомаркеров, прогнозирующих особенности фармакодинамических эффектов антиагрегантов ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов клопидогрела и тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом, которые проявляются измененными уровнями остаточной реактивности тромбоцитов, измеренными при помощи АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Доказана возможность использования плазменных микро-РНК miR-142, miR-39 в качестве фармакотранскриптомных биомаркеров, прогнозирующих особенности фармакодинамических эффектов ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которые проявляются изменением коагулологических показателей крови: АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время. Между этими показателями и уровнями экспрессии

исследованных микро-РНК существует тесная корреляционная связь, что подтверждает возможность использования плазменных микро-РНК в качестве биомаркеров.

Предложен алгоритм подбора релевантных микро-РНК для включения в качестве потенциальных фармакотранскриптомных биомаркеров на примере антитромботических препаратов, позволяющий отобрать только значимые микро-РНК для лекарственных препаратов.

Представлены практические рекомендации по применению циркулирующих микро-РНК в качестве биомаркеров для персонализации применения антитромботических препаратов. Их применение позволит выделить пациентов, которым необходим контроль антиагрегантного эффекта или перевод на другой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов. В случае применения циркулирующих микро-РНК у пациентов, принимающих ривароксабан, это позволит выделить пациентов, которым требуется контроль концентрации лекарственного препарата.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: включение следующих микро-РНК miR-142, miR-34, miR-39, miR-29, miR-126, miR-223 целесообразно для будущих умных систем терапевтического лекарственного мониторинга для оценки эффективности применения антитромботических лекарственных средств. Созданный алгоритм будет использован в дальнейшей практике для поиска наиболее релевантных микро-РНК, то есть тех, которые регулируют наибольшее число ADME генов и специфичны им.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Результаты диссертационного исследования прошли апробацию с применением сертифицированного оборудования, предназначенного для проведения фармакогенетического исследования, определения уровней экспрессии микро-РНК, уровней остаточной реактивности тромбоцитов, а также адекватных методов статистической обработки данных. Выборка исследования включает достаточное число случаев для значимых результатов.

Теория построена на основании результатов глубокого анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Идея базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных.

Использованы современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем исследования достаточен для формирования заключения.

Проведено сравнение авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор непосредственно участвовал в выборе проблемы и темы научного исследования, постановке цели и определении задач исследования, определении методологии экспериментальной части исследования по определению уровней экспрессии микро-РНК, уровней остаточной реактивности тромбоцитов, сборе материала, анализе, статистической обработке полученных данных. Автор на основе данных публикаций и имеющихся баз данных микро-РНК предложил алгоритм поиска и подбора релевантных лекарственному препарату микро-РНК; и на примере антитромботических препаратов опробовал этот алгоритм в действии.

Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации 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 от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 27 апреля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Рыткину Эрику Игоревичу ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«29» апреля 2021 года