

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИГМАПО-филиала ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор  В.В. Шпрах



  2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

Диссертация «Генетические и негенетические факторы прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом» выполнена на кафедре геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

В период подготовки диссертации с 15.09.2017 г. и по настоящее время соискатель Китаева Елена Юрьевна является ассистентом кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 1999 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана 20 июня 2019 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Справка № 20/2 - 19).

Научный руководитель: Сычёв Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии, ректор и заведующий кафедрой.

Научный консультант: Шпрах Владимир Викторович - доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последиplomного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии, директор и заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Китаевой Е.Ю. является законченной научно-квалификационной работой, в которой установлено влияние негенетических (клинико-демографических показателей и сопутствующей терапии) и генетических факторов (носительство полиморфизмов CYP2C19 и ABCB1) на антиагрегантную активность клопидогрела у больных ишемическим инсультом. Выявлена взаимосвязь развития повторного инсульта, частоты транзиторной ишемической атаки, предшествующей ишемическому инульту, а также формирование факторов риска развития ишемического инсульта (ожирение, сахарный диабет), остаточной реактивности тромбоцитов с носительством определенных генотипов полиморфных вариантов CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C-806T, rs12248560) и ABCB1 (C3435T, rs1045642), что позволит более точно прогнозировать лабораторную эффективность клопидогрела и снизить частоту тромботических осложнений у больных церебральным инсультом.

Выявленные различия частоты полиморфизмов CYP2C19*3 и CYP2C19*17 у русских и бурят Прибайкалья, разработанный способ прогнозирования лабораторной эффективности клопидогрела у больных ишемическим инсультом и предложенный алгоритм комплексного подхода к оптимизации антиагрегантной терапии клопидогрелом позволят выявлять лиц с измененным антиагрегантным эффектом клопидогрела и реализовывать стратегию лечения и вторичной профилактики ишемического инсульта с позиции персонализированной безопасной медицины.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: библиографический поиск и анализ публикаций по теме исследования, подготовка этапов исследования, сбор клинического материала, статистическая обработка и интерпретация полученных клинико-лабораторных данных, а также подготовка публикаций по выполненной работе, написание всех глав диссертации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа основана на результатах, полученных на достаточных по объему и качеству выборках. Исследование проводилось с использованием сертифицированного оборудования клинической и гемостазиологической лабораторий ГБУЗ «Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы» и НИИ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (носительство полиморфных маркеров генов CYP2C19 и ABCB1 определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA); измерение остаточной реактивности тромбоцитов проводилось с использованием светооптического агрегометра («Helena BioSciences Europe», Великобритания). Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, подбора размеров групп с обоснованием выбора объекта исследования. Группы обследованных больных подобраны правильно. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования и правовой документации. Исследование одобрено этическим комитетом ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №6 от 25 мая 2017 г.).

Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Достоверность подтверждается так же актом проверки материалов первичной документации (от 17.05.2019 г.).

Новизна и практическая значимость полученных результатов

Впервые изучена частота аллелей и генотипов по CYP2C19 (CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C806T, rs12248560)) и ABCB1 (C3435T, rs1045642) у больных ишемическим инсультом в Прибайкалье. Впервые определена связь этих молекулярно-генетических маркеров с функциональной активностью тромбоцитов и их влияние на антиагрегантное действие клопидогрела в динамике у больных ишемическим инсультом. Впервые оценена связь клинических особенностей течения ишемического инсульта у пациентов, принимающих клопидогрел, с различными генотипами по аллельным вариантам CYP2C19*2 (G681A,

rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C806T, rs12248560) и ABCB1 (C3435T, rs1045642). Впервые проведен анализ частоты аллелей и генотипов по CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C806T, rs12248560) и ABCB1 (C3435T, rs1045642), ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у представителей двух этнических групп: русских и бурят, проживающих на территории Прибайкалья. Разработан способ прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом на основе дискриминантного анализа клинико-лабораторных показателей.

Полученные результаты фармакогенетического тестирования по CYP2C19 (CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17), ABCB1 (C3435T), определения взаимосвязи изменения антиагрегантного действия блокатора P2Y₁₂-рецепторов – клопидогрела – с результатами данного генотипирования, взаимосвязи полиморфизма генов CYP2C19 и ABCB1 с остаточной реактивностью тромбоцитов у больных ишемическим инсультом, определения степени влияния негенетических факторов позволят повысить уровень эффективности антиагрегантной терапии в рамках вторичной профилактики инсульта у данной категории больных, что может проявляться снижением частоты тромботических событий после перенесенного инсульта, уменьшением частоты повторных инсультов, минимизацией риска геморрагических осложнений на фоне приема клопидогрела.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры неврологии и нейрохирургии и кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России для обучения ординаторов и врачей (неврологи, клинические фармакологи, терапевты, кардиологи) на циклах повышения квалификации. Метод прогнозирования эффективности клопидогрела у больных ишемическим инсультом внедряется в практическую медицину и используется в неврологических отделениях для больных с острым мозговым нарушением, кабинетах по профилактике инсультов в поликлиниках Иркутской области. Выявленные этнические особенности частоты клинически значимых полиморфизмов генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров ксенобиотиков, у русских и бурят Прибайкалья могут учитываться при разработке алгоритмов персонализированного применения клопидогрела с учетом этнической специфики региона в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Полученные соискателем результаты фармакогенетического подхода к прогнозированию антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом с учетом генетических и негенетических факторов, ассоциированных с изменением лабораторной эффективности клопидогрела, могут учитываться для персонализированного назначения клопидогрела

данной категории больных и быть полезными для оптимизации фармакотерапии, что позволит повысить эффективность вторичной профилактики и лечения церебрального инсульта, снизить частоту тромботических (повторные инсульты) и геморрагических осложнений, окажет влияние на уровень смертности от инсульта и его последствий. Данные о частоте изученных полиморфизмов по CYP2C19 (CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G363A, rs4986893), CYP2C19*17 (C806T, rs12248560) и ABCB1 (C3435T, rs1045642) могут иметь важное значение для разработки прогностических подходов к применению лекарственных препаратов других химиотерапевтических групп и формированию базы данных о распространенности молекулярно-генетических маркеров на территории России.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование Е.Ю. Китаевой, посвященное изучению вопросов инновационного фармакогенетического подхода к прогнозированию антиагрегантного действия клопидогрела с целью повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у больных ишемическим инсультом, соответствует формуле специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п. № 4 - "Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека", п. № 18 – "Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)".

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации в открытой печати опубликовано 10 научных работ и одни тезисы в научных журналах, из них 3 статьи в ведущих научных журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ; выпущены методические рекомендации; получен патент на изобретение; зарегистрированы две электронные базы данных.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

В автореферате и опубликованных работах результаты диссертационного исследования и сделанные выводы о влиянии генетических и негенетических факторов на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных ишемическим инсультом, этнические особенности

частоты изученных полиморфных маркеров по CYP2C19 и ABCB1 изложены полно.

Результаты диссертационного исследования доложены в виде устного доклада на XI Всероссийском съезде неврологов, IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (15–19 июня 2019 г., Санкт-Петербург).

Диссертация «Генетические и негенетические факторы прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом» Китаевой Елены Юрьевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры неврологии и нейрохирургии; геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Присутствовало на заседании 25 человек, их них докторов наук - 5, в том числе докторов наук по специальности представленной диссертации – 3 человека. Результаты голосования: «за» - единогласно, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №7 от «28» июня 2019 г.

Иркутская государственная
медицинская академия
последипломного образования –
филиал федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России)
664049, г. Иркутск,
м/р Юбилейный, 100
Тел. (3952) 46-53-26
факс (3952) 46-28-01
E-mail: irkmapo@irk.ru
<http://igmapo.ru/>

Председатель расширенного
заседания
Горбачёва Светлана Михайловна
доктор медицинских наук, доцент,
ИГМАПО – филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
кафедра скорой медицинской
помощи и медицины катастроф,
заместитель директора по учебной
работе и заведующий кафедрой

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю



Подпись д.м.н., доцента Горбачёвой Светланы Михайловны заверяю

ИГМАПО – филиал ФГБОУ

Минздрава России

Ученый секретарь

Подпись

*Горбачёва
Светлана Михайловна
Заведующий
наим-к*



Ковальская Галина Николаевна

ДПО РМАНПО

д.ф.н.

Информация о лице, утвердившем заключение

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100 Тел. (3952) 46-53-26 факс (3952) 46-28-01 E-mail: irkmapo@irk.ru <http://igmapo.ru/>

Директор ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Шпрах Владимир Викторович доктор медицинских наук, профессор

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю

Подпись

Подпись д.м.н., профессора Шпраха Владимира Викторовича заверяю

ИГМАПО – филиал ФГБОУ

Минздрава России

д.ф.н.

Ученый секретарь

Подпись

*Горбачёва
Светлана Михайловна
Заведующий
наим-к*



Ковальская Галина Николаевна

ДПО РМАНПО

Горбачёвой С.Н.