

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГМУ Минздрава России Кетовой Галины Григорьевны на диссертационную работу Китаевой Елены Юрьевны «Генетические и негенетические факторы прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет Д 208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Актуальность проблемы прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом обусловлена необходимостью достижения эффективности и безопасности при применении антиагрегантов, в том числе клопидогрела, в рамках лечения и вторичной профилактики церебрального инсульта. Лабораторная резистентность к клопидогрелу у таких больных может достигать 8–25 %. Другой, не менее важной проблемой являются геморрагические осложнения на фоне применения антитромбоцитарных препаратов. При этом остаются на высоком уровне заболеваемость ишемическим инсультом, смертность и инвалидизация пациентов, перенесших инсульт. Частота полиморфных маркеров генов *CYP2C19* и *ABCB1*, ассоциированных с измененным ответом организма на клопидогрел, имеет расовую и этническую зависимость, что обуславливает необходимость изучения распространенности полиморфных маркеров генов *CYP2C19* и *ABCB1* как у здоровых добровольцев, проживающих на определенной территории, так и у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

В этой связи не вызывает сомнений актуальность темы диссертационной работы Китаевой Е.Ю., посвященной решению проблемы повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии

клопидогрелом ишемического инсульта, улучшению качества медицинской помощи.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. 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. 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*). 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 (русские и буряты), проживающих на территории Прибайкалья. Разработан способ прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом.

Научно-практическая значимость исследования

В своей работе Китаева Е.Ю. обосновала возможность, целесообразность и диагностическую значимость применения фармакогенетического тестирования и определения остаточной реактивности тромбоцитов у больных ишемическим инсультом. Результаты исследования могут быть полезными для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Выявленные этнические особенности распространения полиморфных маркеров *CYP2C19* (*CYP2C19*2* (*G681A*,

rs4244285), *CYP2C19*3* (*G363A*, *rs4986893*), *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) и *ABCB1* (*C3435T*, *rs1045642*) и их клинические ассоциации могут способствовать дальнейшему развитию персонализированного подхода к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России для обучения ординаторов и врачей (неврологи, клинические фармакологи, кардиологи) на циклах повышения квалификации и в лечебной работе ряда медицинских организаций.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, заключений и выводов

Результаты диссертационного исследования базируются на достаточном по объему и репрезентативности фактическом материале. Работа выполнена с использованием комплекса современных клиничко-лабораторных, фармакогенетических методик и применением адекватных статистических методов, что позволяет сделать заключение о достоверности и обоснованности результатов, полученных автором. Сформулированные диссертантом выводы аргументированы, логично вытекают из полученных данных и отвечают цели и задачам исследования. Изложение материала в диссертации и автореферате отражает данные, полученные автором.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа построена в традиционном стиле. Структура, последовательность изложения работы и содержание глав соответствует общей цели и задачам диссертационного исследования. Работа изложена на 192 страницах машинописного текста; содержит 59 таблиц; состоит из введения, обзора литературы, главы с результатами собственного исследования, заключения, списка сокращений, списка литературы, включающего 53 источника на русском, 176 – на иностранных языках и 20 - интернет-ресурсов, а также выводов и практических рекомендаций.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

В обзоре литературы автор приводит современные данные о методах вторичной профилактики ишемического инсульта и важности применения антиагрегантов в схеме профилактики и лечения церебрального инсульта. Значительное внимание уделено характеристике роли тромбоцитов в развитии атеротромботических осложнений, анализу существующих методов определения остаточной реактивности тромбоцитов и прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела. Детально рассмотрены негенетические и генетические факторы, ответственные за вариабельность ответа на клопидогрел, а также представлен полный объем имеющейся информации о распространенности клинически значимых полиморфизмов генов ABCB1 и CYP2C19.

В главе «Материалы и методы» представлена характеристика клинической группы наблюдения, включающей 121 пациента с ишемическим инсультом, и группы здоровых добровольцев (250 человек): 136 русских и 114 бурят, проживающих на территории Прибайкалья. Подробно описаны применяемые при проведении диссертационного исследования общеклинические, лабораторные, инструментальные, генетические методы исследования. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием современных компьютерных программ.

В третьей главе диссертант систематизирует полученные результаты исследования, которые подробно излагаются в пяти разделах.

В главе 3.1 проводится анализ влияния негенетических факторов на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ишемическим инсультом. Диссертантом продемонстрировано влияние гендерной принадлежности (женский пол), повторного ишемического инсульта, атеротромботического подтипа ишемического инсульта, ожирения, верифицированного высокого риска повторного инсульта (≥ 3 баллов по шкале ESRS), а также сопутствующей лекарственной терапии (блокаторы медленных кальциевых

каналов, ингибиторы АПФ, гиполипидемические препараты), повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов крови на антиагрегантное действие клопидогрела.

В главе 3.2 проводится анализ влияния генетических факторов (*CYP2C19*2* (*G681A*, *rs4244285*), *CYP2C19*3* (*G636A*, *rs4986893*), *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) и *ABCB1* (*C3435T*, *rs1045642*)) на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ишемическим инсультом. Соискатель установила, что носительство генотипа *GA* по аллельному варианту *CYP2C19*3* (*G636A*, *rs4986893*) ассоциировано со снижением антиагрегантного действия клопидогрела в динамике у больных ишемическим инсультом. В данном диссертационном исследовании не установлена взаимосвязь носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2* (*G681A*, *rs4244285*), *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) и *ABCB1* (*C3435T*, *rs1045642*) с изменением антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом.

В главе 3.3 диссертант, систематизируя полученные данные, представляет результаты, демонстрирующие влияние носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2* (*G681A*, *rs4244285*), *CYP2C19*3* (*G636A*, *rs4986893*), *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) на клинические особенности течения ишемического инсульта.

В главе 3.4 приведены результаты популяционного исследования частоты аллелей и генотипов по *CYP2C19* (*CYP2C19*2* (*G681A*, *rs4244285*), *CYP2C19*3* (*G636A*, *rs4986893*), *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*)) и *ABCB1* (*C3435T*, *rs1045642*), ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят, проживающих на территории Прибайкалья. Соискатель установила, что у бурят частота носительства аллеля *CYP2C19*3* (*G636A*, *rs4986893*), ассоциированного с недостаточным антиагрегантным действием клопидогрела, оказалась выше, а частота носительства аллеля *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*), ассоциированного с

чрезмерным антиагрегантным действием клопидогрела, оказалась ниже, чем у русских.

В главе 3.5 автор диссертации демонстрирует структуру разработанного способа прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом с помощью математической модели.

Результаты диссертационного исследования подтверждаются подробными таблицами, сравниваются с данными других исследователей, полученными ранее, лаконично обобщаются в заключении.

Выводы работы сформулированы четко, отвечают поставленным задачам и логично вытекают из полученных результатов.

Практические рекомендации конкретны и адресованы практикующим врачам.

Апробация и публикация материалов.

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

Результаты диссертации доложены на XI Всероссийском съезде неврологов, внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница».

Апробация настоящей работы осуществлена на совместном заседании кафедр 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; НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Автором на основе полученных результатов исследований приведены шесть выводов, актуальных для клинической практики.

Вопросы и замечания:

Существенных замечаний нет. Тем не менее, в ходе оппонирования возникли вопросы, которые хотелось бы разъяснить

1. Через сколько дней после поступления бралась кровь на фармакогенетическое тестирование?
2. Регистрировались ли в данном исследовании конечные точки в виде повторных инсультов?

Представленные вопросы ни в коей мере не снижают ценности проведенного исследования:

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Китаевой Елены Юрьевны на тему «Генетические и негенетические факторы прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН, члена-корреспондента РАН, Сычёва Дмитрия Алексеевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной и законченной научно-квалификационной работой, в которой продемонстрирована ассоциация генотипа *GA* по аллельному варианту *CYP2C19*3 (G636A, rs4986893)* со сниженным антиагрегантным действием клопидогрела в динамике у больных ишемическим инсультом; в диссертационной работе не выявлена ассоциация аллельных вариантов *CYP2C19*2 (G681A, rs4244285)*, *CYP2C19*17 (C806T, rs12248560)* и *ABCB1 (C3435T, rs1045642)* с вариабельностью антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом; показано, что носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2 (G681A, rs4244285)*, *CYP2C19*3 (G636A, rs4986893)*, *CYP2C19*17 (C806T, rs12248560)* влияет на клинические особенности течения ишемического инсульта. В популяционной части исследования выявлено, что у бурят частота носительства аллеля *CYP2C19*3 (G636A, rs4986893)* оказалась выше,

а частота носительства аллеля *CYP2C19*17* (C806T, rs12248560) оказалась ниже, чем у русских.

В целом, диссертационная работа Китаевой Е.Ю. по актуальности, объему исследований, научно-методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Елена Юрьевна Китаева, достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв составлен для представления в Диссертационный совет Д 208.040.13 при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Профессор кафедры поликлинической терапии и
клинической фармакологии ФГБОУ ВО
Южно-Уральский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Г. Кетова

(14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Тел. (351) 232-73-71

e-mail: kanc@chelsma.ru

<http://chelsma.ru/>

02.03.2020 г.