

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

доктора медицинских наук (14.01.05 - кардиология), профессора, директора Центра клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Прокофьева Алексея Борисовича на 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**

Значимость некодирующих РНК подтверждается данными исследований, опубликованных за последние несколько лет. Одними из таких некодирующих РНК являются микро-РНК. Микро-РНК - это короткие, сохранившиеся в ходе эволюции последовательности длиной 17-25 нуклеотидов. Микро-РНК регулируют экспрессию гена, подстраивая трансляцию белка, таким образом, данные последовательности принимают участие в регуляции экспрессии генов на этапе посттранскрипции. Особенно интересно то, что 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. А это, в свою очередь, делает их

потенциальным инструментом в персонализации подхода к терапии антитромботическими препаратами при сердечно-сосудистых заболеваниях.

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 комплексность выполненной работы и хороший методический уровень. Для решения поставленной задачи - 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 неклапанной фибрилляцией предсердий (n=57) и острым коронарным синдромом (n=80). Степень достоверности результатов подтверждается объемом проанализированных наблюдений и статистической обработкой материала. Значимым достоинством работы является применение таких комплексных и современных методик, как определение экспрессии

микро-РНК, фармакогенетического тестирования, а также определения остаточной реактивности тромбоцитов.

Данное исследование впервые предлагает потенциальные плазменные микро-РНК для оценки эффективности антитромботических препаратов.

В диссертационной работе также представлен созданный автором диссертационного исследования 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 и применим для любых лекарственных средств.

На основании корреляции результатов фармакогенетического тестирования с параметрами коагуляции и остаточной реактивности тромбоцитов был сделан вывод автором диссертационного исследования, что исследованные микро-РНК могут служить новыми фармакотранскриптомными маркерами эффективности антитромботических лекарственных средств. 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 автором диссертационного исследования был создан и опробован на

антитромботических препаратах универсальный алгоритм отбора микро-РНК для лекарственных препаратов. Отобранные микро-РНК на основе алгоритма и данных литературы были исследованы на предмет влияния на параметры коагуляции, остаточной реактивности тромбоцитов, то есть был оценен их потенциал стать биомаркерами. 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.

Результаты данной работы могут быть использованы в исследовательской и клинической практике в качестве фармакотранскриптомных биомаркеров прогнозирования особенностей фармакодинамических эффектов у пациентов, принимающих клопидогрел, тикагрелор, ривароксабан. Особенно следует отметить, что алгоритм для поиска релевантных микро-РНК, разработанный Рыткиным Э.И. может быть использован для подбора микро-РНК в качестве биомаркера любого лекарственного средства, что делает этот алгоритм универсальным для врачей и исследователей всех медицинских специальностей.

**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 статьями, 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, Заключение, 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.

### **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 (14.01.05 - кардиология), профессор, директор Центра клинической фармакологии Федерального государственного

бюджетного учреждения "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации



**Прокофьев Алексей Борисович**

«31» марта 2021 год

Подпись А.Б. Прокофьева заверяю:

**Ученый секретарь**

ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России,  
кандидат медицинских наук,  
(специальность 03.02.03 - микробиология)  
старший научный сотрудник



**В.И. Климов**

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Тел: +7 (495) 625-43-48 (доб. 6375)  
E-mail: prokofiev@expmed.ru  
Веб-сайт: [http:// www.regmed.ru](http://www.regmed.ru)