

«Утверждаю»

Проректор по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
д.м.н., профессор

Герасименко М. Ю.



« 01 » декабря 2020 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

Диссертация «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов» выполнена на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Рыткин Эрик Игоревич проходил обучение в аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология с 01.09.2018 по 31.08.2021 г.

В 2016 г. окончил с отличием государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава

здравоохранения Российской Федерации» по специальности 06.01.01 лечебное дело.

В 2018 г. окончил ординатуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 31.08.62 Рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение.

Приказ №188-а "О зачислении в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России граждан на обучение по образовательным программам высшего образования- программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре" от 15 августа 2018 г.

**Научный руководитель** - Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН. Основное место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор; кафедра клинической фармакологии и терапии, заведующий кафедрой.

**Научный консультант** - Мирзаев Карин Бадавиевич, кандидат медицинских наук, доцент. Основное место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины, заведующий отделом персонализированной медицины.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Оценка выполненной соискателем работы.** Диссертационная работа Рыткина Эрика Игоревича «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой показано, что применение циркулирующих микро-РНК

обоснованно для персонализации применения антитромботических препаратов и прогнозирования их фармакодинамических эффектов. Диссертация состоит из трех глав и посвящена оценке возможностей использования плазменных микро-РНК в качестве новых биомаркеров; доказана перспективность их использования в данном качестве для оценки фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 №335) и может быть рекомендована к защите на соискание степени кандидата наук.

**Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации.** Автором проанализированы доступные зарубежные и отечественные исследования по теме диссертации, определены актуальность и степень разработанности проблемы, обоснована постановка цели и задач, определена методология исследования. Автор непосредственно участвовал в сборе материала, проведении экспериментов по определению уровней экспрессии микро-РНК, уровней остаточной реактивности тромбоцитов, анализе, статистической обработке полученных данных. Автор на основе данных публикаций и имеющихся баз данных микро-РНК сформулировал универсальный алгоритм поиска и подбора релевантных лекарственному препарату микро-РНК; и на примере антитромботических препаратов опробовал этот алгоритм в действии.

**Степень достоверности результатов проведенных соискателем ученой степени исследований.** Результаты диссертационной работы получены на достаточной по размеру выборке - 137 пациентов приняло участие в исследовании, с применением сертифицированного оборудования для проведения генотипирования и фенотипирования - CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США, 2013 г.), агрегометра VerifyNow P2Y12 («Accumetrics», США, 2012 г.) Статистический анализ и обработка данных выполнена корректно с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20.0 Методы исследования, а именно измерение уровней экспрессии микро-РНК, измерение агрегации тромбоцитов, определение активности плазменных СВТЗ и т.д.

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, были выбраны в соответствии с поставленными целями и задачами. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждена актом проверки первичного материала (от 09.11.2020). Основные положения работы были представлены на 4-ом международном Форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019) (21-23 марта 2019 года, Москва), 14-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), 6-ом Ежегодном Научном Конгрессе «Вотчаловские чтения» (28 мая 2020, Москва), 5-ом международном Форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2020) (29-31 октября 2020 года, Москва)

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов проведенных соискателем ученой степени 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 P2Y<sub>12</sub> рецепторов. Также 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.

На основании данных результатов фармакогенетического тестирования, их корреляции с параметрами коагуляции и остаточной реактивности тромбоцитов был сделан вывод, что исследование микро-РНК

фармакотранскриптомными маркерами эффективности антитромботических лекарственных средств.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем,** что результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России для обучения ординаторов, а также врачей терапевтов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации, что подтверждается актом внедрения в учебный процесс от 09.11.2020 г. Результаты исследования внедрены в практику отдела НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО в виде рекомендаций по отбору и поиску перспективных семейств микро-РНК при помощи универсального алгоритма по подбору микро-РНК в качестве биомаркеров лекарственных средств, акт внедрения в практику от 09.11.2020.

**Ценность научных работ соискателя ученой степени** заключается в научно-теоретическом обосновании перспективности использования использования плазменных микро-РНК в качестве фармакотранскриптомных биомаркеров, прогнозирующих особенности фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов. Полученные данные подчеркивают актуальность дальнейшего изучения микро-РНК как биомаркеров прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических лекарственных средств.

Положения диссертации нашли отражение в научном отчете о ходе выполнения исследований при поддержке гранта Российского научного фонда № 16-15-00227 «Профилактика ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов: фармакокинетические и фармакогенетические подходы». Ценность работы в том, что она открывает перспективы использования новых биомаркеров для прогнозирования эффективности фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов.

**Научная специальность, которой соответствует диссертация.** Диссертационная работа «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических

препаратов» соответствует Паспорту специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология» и областям исследования: п. №8 - «Изучение фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии» и п. №10 - «Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательного побочного действия лекарственных средств».

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

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** Материалы диссертации Рыткина Э.И. полностью отражены в научной печати в виде 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 статьей, входящих в базы данных SCOPUS (из них Q1 - 2 статьи, Q2 - 2 статьи, Q4 - 1 статья). А также опубликованы тезисы в зарубежных рецензируемых научных изданиях, индексируемые в SCOPUS, Q1 - 2 тезиса; в российских научных изданиях, индексируемые в РИНЦ - 1 тезис.

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, Импакт Фактор - 0.153
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, Импакт Фактор - 0.421

3. Sychev, D., Mirzaev, K., Cherniaeva, M., Kulikova, M., Bochkov, P., Shevchenko, R., Gorbatenkova, S., Golovina, O., Ostroumova, O., Bahteeva, D., **Rytkin, E** / Drug–drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. // *Drug Metabolism and Personalized Therapy* (published online ahead of print 2020), -2020., Импакт Фактор - 0.910

4. **E. Rytkin**, K.B. Mirzaev, I.V. Bure, D.A. Sychev. Selection of miRNAs for clopidogrel resistance prediction // *Meta Gene* -2020 г. Импакт Фактор - 0.880

5. Sychev, D.A., Baturina, O.A., Mirzaev, K.B., **Rytkin, E.**, Ivashchenko, D.V., Andreev, D.A., Ryzhikova, K.A., Grishina, E.A., Bochkov, P.O. & Shevchenko, R.V / *CYP2C19\*17* may increase the risk of death among patients with an acute coronary syndrome and non-valvular atrial fibrillation who receive clopidogrel and rivaroxaban. // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*; -2020. № 13; с. 29-37 Импакт Фактор - 3.264

6. Mirzaev, K.B., **Rytkin, E.**, Ryzhikova, K.A., Grishina, E.A., Sozaeva, Z.A., Fedorinov, D.S., Konova, O.D., Giliarov, M.I., Belyakova, G.A., Andreev, D.A. & Sychev, D.A.. / The ABCB1, CYP2C19, CYP3A5 and CYP4F2 genetic polymorphisms and platelet reactivity in the early phases of acute coronary syndromes. // *Drug Metabolism and Personalized Therapy* -2018 ; № 33, no. 3; с. 109-118, Импакт Фактор - 0.910

7. **Rytkin, E.**, Mirzaev, K.B., Grishina, E.A., Smirnov, V.V., Ryzhikova, K.A., Sozaeva, Z.A., Giliarov, M.I., Andreev, D.A. & Sychev, D.A / Do CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms and low CYP3A4 isoenzyme activity have an impact on stent implantation complications in acute coronary syndrome patients? // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* -2017 г.; № 10; с. 243-245, Импакт Фактор - 3.264

8. **E. Rytkin**, K.B. Mirzaev, V.V. Smirnov, K.A. Ryzhikova, Zh.A. Sozaeva, D.A. Andreev, D.A. Sychev / Assessment of CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 Genes Polymorphisms' and CYP3A4 Isoenzyme Activity Influence on Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients with an Acute Coronary Syndrome Undergoing

Percutaneous Coronary Intervention. // Clinical Therapeutics -2017 г.; № 39, Issue 8; с. 67-68, Импакт Фактор - 2.947

9. Karin Badavievich Mirzaev, **Eric Rytkin**, Elena Anatolyevna Grishina, Valery Valeryevich Smirnov, Kristina Anatolyevna Ryzhikova, Zhannet Alimovna Sozaeva, Denis Anatolyevich Andreev, Dmitriy Alekseevitch Sychev. / The Impact of CYP2C19, ABCB1 Genes Polymorphisms and CYP3A4 Isoenzyme Activity on the Incidence of Stent Implantation Complications for Patients With an Acute Coronary Syndrome // JACC: Cardiovascular Interventions. - 2017, №10, с. 6, Импакт Фактор - 9.544

10. **Рыткин Э.И.**, Мирзаев К.Б., Смирнов В.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Сычёв Д.А. / Осложнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом: связь с полиморфизмами генов CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 и активностью изофермента CYP3A4. // Фармакогенетика и фармакогеномика -2017., №2; с. 26, Импакт Фактор - 0.333

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных докладов на всероссийских и международных научных конференциях, форумах и конгрессах:

1. 4-й Международный форум ФАКТplus2019, г. Москва, 21.03.2019 – 23.03.2019 г. «Микро-РНК как новый биомаркер особенностей биотрансформации тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом»;

2. 14-й Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», г. Санкт-Петербург, 17.10.2019-19.10.2019 г. «Уровень плазменных микро-РНК как перспективный маркер эффективности и безопасности ингибиторов P2Y12-рецепторов»;

3. 27 Российский Национальный Конгресс "Человек и Лекарство", г. Москва 06.04.2020-09.04.2020г. «Микро-РНК- новый биомаркер персонализации антитромботической терапии»;

4. 6-й Ежегодный Научный Конгресс «Вотчаловские чтения» г. Москва 28.05.2020, "Взаимосвязь уровней микро-РНК и антиагрегантного действия ингибиторов P2Y12 рецепторов у пациентов с острым коронарным синдромом"



5. 5-й Международный форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2020), г. Москва, 29.10.2020-31.10.2020 г. Доклад "Могут ли микро-РНК прогнозировать резистентность к клопидогрелу?"

Диссертация Рыткина Эрика Игоревича на тему «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Диссертация Рыткина Эрика Игоревича на тему «Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Присутствовало на заседании 11 человек, из них по специальности 14.03.06 – докторов наук - 6, кандидатов наук - 5. Результаты голосования: «за»- 11 человек, «против»-нет, «воздержалось» - нет, протокол №11 от 13.11.2020г.

**Председатель:**

Синицина Ирина Ивановна

доктор медицинских наук, доцент, профессор  
кафедры клинической фармакологии и терапии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



Согласен на обработку персональных данных.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: rmanpo@rmanpo.ru

<https://rmapo.ru/>

**Информация о лице, утвердившем Заключение организации, где выполнялась диссертация:**

Герасименко Марина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор,

проректор по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России