

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ольги Вилоровны Решетько на диссертационную работу Елены Юрьевны Китаевой «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.** Диссертационное исследование Китаевой Елены Юрьевны посвящено актуальной проблеме клинической фармакологии – разработке клинических и фармакогенетических подходов к прогнозированию антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом, что должно способствовать повышению эффективности и безопасности применения клопидогрела в рамках лечения и вторичной профилактики церебрального инсульта. Фармакогенетическое тестирование, изучающее распространенность полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с измененным ответом организма на клопидогрел, среди здоровых добровольцев (русских и бурят), а также пациентов, перенесших ишемический инсульт, имеет важное значения для персонализированной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, так как распространенность полиморфных маркеров CYP2C19 и ABCB1 зависит от этнической и расовой принадлежности. К настоящему времени вопросы влияния генетических и негенетических факторов на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ишемическим инсультом, несмотря на их актуальность и значимость, в научной литературе представлены недостаточно. В связи с этим, диссертационное исследование Китаевой Е.Ю. по указанной теме следует признать своевременным и актуальным.

**Научная новизна.** Работа является исследованием, посвященным оценке влияния генетических и негенетических факторов на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ишемическим инсультом. В диссертационном исследовании Китаевой Е.Ю. 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 исследуемых 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 (русские и буряты), проживающих на территории Прибайкалья. Диссертантом с соавторами разработан способ прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом.

**Практическая значимость** диссертационной работы Китаевой Е.Ю. не вызывает сомнений, поскольку предложенный подход к повышению эффективности и безопасности антиагрегантной фармакотерапии клопидогрелом у больных ишемическим инсультом представляется ценным для практического здравоохранения. Рекомендации и способ персонализированного прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела будут способствовать проведению лечения пациентов с учетом современных требований по безопасному, эффективному назначению лекарственных препаратов, в том числе клопидогрела и повышению качества медицинской помощи. Диссертантом выявлены этнические особенности распространения

полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с измененным ответом организма на клопидогрел, ассоциации изучаемых полиморфных маркеров с клиническими особенностями течения ишемического инсульта. Эти результаты могут быть полезными для персонализированной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты диссертационной работы Китаевой Е.Ю. применяются в практическом здравоохранении и внедрены в работу неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ “Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница”, кабинетов по профилактике инсультов в поликлиниках Иркутской области, а также используются в учебном процессе на кафедрах неврологии и нейрохирургии, гериатрии, геронтологии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

#### **Структура и оформление диссертации.**

Диссертационная работа Китаевой Е.Ю. 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. Структура, последовательность изложения работы и содержание глав соответствует общей цели и задачам диссертационного исследования.

**Во введении** в соответствии с директивными документами автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

**В обзоре литературы** соискатель представляет сведения об этиологии, факторах риска, патогенетических группах ишемического инсульта, методах вторичной профилактики церебрального инсульта и актуализирует важность применения антиагрегантов для первичной и вторичной профилактики инсульта, необходимость прогнозирования антиагрегантного действия

клопидогрела. В этой главе подробно освещаются методы определения остаточной реактивности тромбоцитов и прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела. Подробно рассмотрены негенетические и генетические факторы, ассоциированные с антиагрегантным ответом организма на клопидогрел. Приведены сведения об этнических особенностях распространения изучаемых в диссертационном исследовании полиморфизмов генов ABCB1 и CYP2C19.

**Глава «Материалы и методы»** состоит из разделов, посвященных характеристике пациентов, включенных в клиническую часть исследования, здоровых добровольцев, включенных в популяционную часть исследования, критериев включения и невключения в исследования, используемой методики агрегатограммы и фармакогенетического исследования полиморфных маркеров по ABCB1 и CYP2C19, а также клинико-лабораторных и инструментальных методов. В работе использованы адекватные статистические методы обработки данных с применением современных компьютерных программ.

**В третьей главе** соискатель представляет и анализирует полученные в ходе диссертационного исследования результаты, которые подробно представлены в пяти разделах.

**В главе 3.1** проводится анализ влияния негенетических факторов на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ишемическим инсультом. Автор констатирует, что негенетическими факторами снижения антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом являются: женский пол, повторный ишемический инсульт, атеротромботический подтип ишемического инсульта, ожирение, высокий риск повторного инсульта ( $\geq 3$  баллов по шкале риска повторных сердечно-сосудистых осложнений; The Essen Stroke Risk Score - ESRS); прием блокаторов медленных кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, гиполипидемических препаратов, а также уровень общего холестерина более 6 ммоль/л и триглицеридов крови более 1,8 ммоль/л.

**Глава 3.2** посвящена исследованию влияния изучаемых полиморфных маркеров CYP2C19 и ABCB1 на антиагрегантное действие клопидогрела у

больных ишемическим инсультом. Автор диссертации продемонстрировал, что носительство генотипа GA по аллельному варианту CYP2C19\*3 (G636A, rs4986893) ассоциировано со снижением антиагрегантного действия клопидогрела в динамике у больных ишемическим инсультом; отсутствует ассоциация носительства аллельных вариантов CYP2C19\*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19\*17 (C806T, rs12248560) и ABCB1 (C3435T, rs1045642) с изменением антиагрегантного действия клопидогрела у пациентов с церебральным инсультом.

**В главе 3.3** соискатель показал, что носительство аллельных вариантов CYP2C19\*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19\*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19\*17 (C806T, rs12248560) влияет на клинические особенности течения ишемического инсульта.

**В главе 3.4** освещено популяционное исследование, проведенное в рамках диссертационной работы. Автор выявил, 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 подробно описывает разработанный алгоритм, основанный на клинико-лабораторных показателях, с чувствительностью 97,59 %, специфичностью 70 %, прогностической ценностью положительного результата 94,62 % и отрицательного результата – 2,41 %, позволяющий прогнозировать высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом у пациентов с ишемическим инсультом. Разработанный способ прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом (Е.Ю. Китаева, Д.А. Сычѐв, В.В. Шпрах, К.Б. Мирзаев, И.М. Михалевич; патент № 2702753 от 11.10.2019 г.) определяет модель пациента, для которого применение клопидогрела будет эффективным и безопасным.

**В главе «Заключение»** диссертант обобщает полученные результаты.

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

**Практические рекомендации** конкретны и адресованы практическому здравоохранению.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, заключений и выводов.** Результаты диссертационного исследования базируются на достаточном по объему и репрезентативности фактическом материале. Диссертантом использован набор адекватных современных методов исследования. На основе полученных результатов приведены шесть выводов, значимых для клинической практики. Следует отметить, что выводы в полной мере обоснованы и отвечают цели и задачам. Структура и последовательность изложения материала в диссертации и автореферате совпадают и отражают данные, полученные автором.

#### **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 неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения 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.

#### **Вопросы и замечания**

Замечаний по работе нет. Тем не менее, в процессе ознакомления с работой возник ряд вопросов.

1. В группах больных с повторным ишемическим инсультом и инфарктом миокарда в анамнезе были ли пациенты, принимавшие клопидогрел в качестве вторичной профилактики? Какова была у них остаточная реактивность тромбоцитов в первые сутки ишемического инсульта и как изменялась в дальнейшем?
2. В качестве фактора снижения антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом указан женский пол. Как Вы это можете объяснить?
3. Кроме того, в качестве факторов снижения антиагрегантного действия клопидогрела одновременно указаны прием гиполипидемических препаратов, а также уровень общего холестерина более 6 ммоль/л и триглицеридов крови более 1,8 ммоль/л. Какова была длительность приема данных препаратов и в каких дозах они назначались?

Представленные вопросы ни в коей мере не имеют принципиального значения и не снижают ценности проведенного исследования.

**Заключение.** Диссертационная работа Китаевой Елены Юрьевны «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, представляет собой законченный, самостоятельно выполненный научный труд, направленный на решение важной задачи в области клинической фармакологии по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии антиагрегантами у больных ишемическим инсультом.

В целом, диссертация Китаевой Е.Ю. по актуальности темы, объему проведенных 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 кандидата медицинских наук 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).

Заведующий кафедрой  
фармакологии  
ФГБОУ ВО  
Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
(14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:

Начальник ОК СГМУ



*О.В. Решетько*

*Решетько О.В.*

*03.03.2020г.*

О.В. Решетько

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России  
Адрес: 410012, Российская Федерация, Саратовская область, город Саратов, улица Большая Казачья, 112  
Контактные телефоны: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00  
Факс: (845-2)-51-15-34  
Адрес электронной почты: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru)  
<http://www.sgmru.ru/>