

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор философских наук,
профессор Н.С. Кирабаев



_____ 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Китаевой Елены Юрьевны на тему «Генетические и негенетические факторы прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Актуальность работы обусловлена широкой распространенностью ишемического инсульта. Заболеваемость в России инсультом составляет 3–4,5 случая на 1 000 населения в год. Большая часть приходится на долю ишемического инсульта (80–88 %). При этом для церебрального инсульта характерна высокая смертность и инвалидизация населения. Важным звеном терапии и профилактики ишемического инсульта являются антиагреганты. Основными проблемами антиагрегантной терапии – лабораторная и клиническая резистентность, геморрагические осложнения. На клиническую, лабораторную эффективность и безопасное применение клопидогрела влияют как генетические факторы (носительство полиморфных маркеров системы цитохрома P-450 и белковых транспортеров), так и негенетические факторы (возраст, пол, сопутствующие заболевания, курение, лекарственное взаимодействие). На настоящий момент вопрос о роли молекулярно-

генетических маркеров (*CYP2C19*, *ABCB1*) и негенетических факторов в прогнозировании антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом изучен недостаточно.

Распространенность полиморфных маркеров генов *CYP2C19* и *ABCB1*, ассоциированных с измененным ответом организма на клопидогрел, зависит от нескольких моментов – расовой и этнической принадлежности, географии проживания населения, взаимодействия этнических групп и исторических особенностей формирования населения на определенной территории. Поэтому изучение распространенности полиморфных маркеров генов *CYP2C19* и *ABCB1* как у здоровых добровольцев – представителей различных этнических групп, так и у больных ишемическим инсультом, а также исследование ассоциации клинических особенностей течения ишемического инсульта с генотипами по *CYP2C19* и *ABCB1* представляет актуальность данной работы.

Диссертационная работа Китаевой Е.Ю. «Генетические и негенетические факторы прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом» посвящена этим перспективным вопросам.

Научная новизна

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 ИИ в Прибайкалье. Впервые определена связь этих молекулярно-генетических маркеров с функциональной активностью тромбоцитов и их влияние на антиагрегантное действие клопидогрела в динамике у больных ИИ. Впервые оценена связь клинических особенностей течения ИИ 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. Разработан способ прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ИИ.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные автором результаты исследования могут быть полезными для оптимизации фармакотерапии, что позволит повысить эффективность и безопасность лечения церебрального инсульта. Данные о частоте полиморфизмов по CYP2C19 (CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C806T, rs12248560) и ABCB1 (C3435T, rs1045642) могут иметь важное значение для персонализированного подхода к фармакотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявленные этнические особенности распространения генов, отвечающих за синтез белков, кодирующих метаболизм и транспорт различных ксенобиотиков, у русских и бурят Прибайкалья могут учитываться в программах терапевтического и профилактического применения клопидогрела с использованием этнической специфики региона в рамках профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

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) на циклах повышения квалификации.

Объем и структура диссертации

Диссертация 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.

Оценка содержания работы

Во введении четко обоснована актуальность исследования, определены цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы. Все главы освещены подробно и полно.

В главе 1 дан анализ литературы по проблеме вариабельности антиагрегантного действия клопидогрела при первичной профилактике и лечении ишемического инсульта, роли генетических и негенетических факторов в антиагрегантной терапии.

В главе 2 (материалы и методы) приведена характеристика клинической группы наблюдения, включающей 121 пациента с ишемическим инсультом, и 250 здоровых добровольцев: 136 русских и 114 бурят, проживающих на территории Прибайкалья.

Подробно описаны общеклинические, лабораторные, инструментальные и генетические методы исследования.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием современных компьютерных программ.

Глава 3 посвящена результатам исследования, где в пяти разделах подробно изложены основные итоги работы.

В главе 3.1 дана подробная оценка влияния негенетических факторов на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ишемическим инсультом. Убедительно показано, что антиагрегантное действие клопидогрела снижают такие негенетические факторы, как женский пол, повторный ишемический инсульт, атеротромботический подтип ишемического инсульта, ожирение, высокий риск повторного инсульта (≥ 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.

В главе 3.2 приведены результаты анализа 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. Показано, что носительство генотипа *GA* по аллельному варианту *CYP2C19*3 (G636A, rs4986893)* ассоциировано со сниженным антиагрегантным действием клопидогрела в динамике у больных ишемическим инсультом, а также отсутствует ассоциация носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2 (G681A, rs4244285)*, *CYP2C19*17 (C806T, rs12248560)* и *ABCB1 (C3435T, rs1045642)* с изменением антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом.

Глава 3.3 посвящена исследованию сопоставимости 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)*. Продемонстрировано, 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 приведен сравнительный анализ 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 представителей двух этнических групп (русские и буряты), проживающих на территории Прибайкалья. Тем самым показано, 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 подробно описывается разработанный способ прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом, основанный на дискриминантном анализе клинико-лабораторных показателей пациентов.

Все полученные результаты документированы таблицами, сравниваются с данными других исследователей и кратко обобщены в заключении.

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

Практические рекомендации конкретны и адресованы практикующим врачам.

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

Научно-методический уровень работы отвечает поставленным задачам. Использование современных инструментальных и лабораторных методов диагностики, достаточный объем и репрезентативность обследованных групп пациентов и здоровых добровольцев, а также комплекс современных методов статистической обработки позволяет считать полученные результаты достоверными, выводы – убедительными, а практические рекомендации – обоснованными.

Автореферат отражает основные положения выполненной диссертационной работы.

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.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, основана на результатах, полученных на достаточных по объему и качеству выборках. Проведена подробная оценка клинико-лабораторных данных 121 больного некардиоэмболическим ишемическим инсультом; генотипирование полиморфизмов *CYP2C19*2 (G681A)*, *CYP2C19*3 (G363A)*, *CYP2C19*17 (C806T)* и *ABCB1 (C3435T)* у исследуемых больных и 250 здоровых добровольцев – 136 русских и 114 бурят.

Исследование проводилось с использованием сертифицированного оборудования. Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, подбора размеров групп с обоснованием выбора объекта исследования. Группы обследованных больных подобраны правильно. Используемые методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования и правовой документации. Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования.

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.

Заключение

Таким образом, диссертация 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 научно-квалификационной работой, в которой показано, что носительство генотипа *GA* по аллельному варианту *CYP2C19*3* (*G636A*, *rs4986893*) ассоциировано со сниженным антиагрегантным действием клопидогрела в динамике у больных ишемическим инсультом; а также отсутствует ассоциация носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2* (*G681A*, *rs4244285*), *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) и *ABCB1* (*C3435T*, *rs1045642*) с изменением антиагрегантного действия клопидогрела у больных ишемическим инсультом; носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* (*G681A*, *rs4244285*), *CYP2C19*3* (*G636A*, *rs4986893*), *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) влияет на клинические особенности течения ишемического инсульта. Также продемонстрировано, 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 диссертации представлен разработанный алгоритм, учитывающий клинико-лабораторные показатели пациентов с ишемическим инсультом, прогнозирующий антиагрегантное действие клопидогрела.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого 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 диссертациям на соискание ученой степени

кандидата наук, 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).

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и
клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук,
профессором Зыряновым Сергеем Кенсариничем, обсужден и утвержден
на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол
№ 6 от « 19 » марта 2020 года.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой общей
и клинической фармакологии
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(14.03.06 – Фармакология,
клиническая фармакология),
профессор

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук



С.К. Зырянов

А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru