

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук,
профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



_____ 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Абдуллаева Шерзода Пардабоевича на тему «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора Па фактора дабигатрана этексилата: этнические и клиничко-экономические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Актуальность темы представленного диссертационного исследования обусловлена высокой частотой развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Несмотря на многие недостатки, препараты группы антагонистов витамина К (АВК) до недавнего времени оставались единственными представителями класса антикоагулянтов для долгосрочной профилактики ТЭО при ФП. В последние годы на смену АВК в клиническую практику внедряют прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Однако, серьезной проблемой при применении ПОАК становится выраженная вариабельность плазменной концентрации

антикоагулянтов под влиянием клинико-демографических и генетических факторов, что может выражаться в недостаточной или избыточной антикоагуляции. В этой связи перспективным направлением повышения эффективности и безопасности профилактики тромбозов у пациентов с ФП является внедрение фармакогенетических методов прогнозирования антикоагулянтного действия и связанных с этим рисков нежелательных реакций. Дабигатран пока остается единственным представителем ПОАК, для которого обозначены генетические маркеры (гены CES1, ABCB1) и связанные с ними риски развития геморрагических осложнений. Разработка алгоритмов по персонализации фармакотерапии с внедрением генетических методов для прогнозирования рисков безопасности дабигатрана требует изучения этнических особенностей популяций соответствующих регионов. Последнее является недостаточно разработанной проблемой и особенно актуально для таких многонациональных регионов России как Северный Кавказ, Поволжье и другие. Вместе с тем, вопрос о приоритетности внедрения подобных генетических тестов в практику региональных медицинских учреждений требует рационального и экономического обоснования.

Таким образом, сформулированные выше проблемы определили актуальность темы настоящего диссертационного исследования.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании

В диссертации Абдуллаева Ш.П. проведена комплексная оценка вопроса перспективности внедрения фармакогенетического тестирования по полиморфизму *c.1168-33A>C* (*rs2244613*) гена CES1, метаболитора дабигатрана этексилата, у пациентов с неклапанной ФП (нФП) в зависимости от распределения данного маркера в популяции.

Впервые проведен мета-анализ исследований, изучавших влияние полиморфизма *rs2244613* на безопасность антикоагулянтной терапии

дабигатраном у пациентов с нФП. В результате проведенного мета-анализа установлено, что пациенты, являющиеся носители минорного аллельного варианта *C* полиморфизма *rs2244613*, имеют меньший риск развития геморрагических осложнений по сравнению с неносителями аллеля (OR 0,732, 95% ДИ 0,629 – 0,851; $p < 0,001$). Однако значимой связи полиморфизма с изменением уровня равновесной концентрации дабигатрана в плазме крови выявлено не было (MD -69,324, 95% ДИ -236,687 – 98,039; $p = 0,417$).

Впервые были проанализированы данные о частоте аллельного варианта *rs2244613* гена *CES1* среди условно здоровых добровольцев представителей двенадцати этнических групп, проживающих на территории мульти-этнических регионов России: русские - 28,3%, аварцы - 38,3%, даргинцы - 40%, лакцы - 29,3%, кабардинцы - 40%, балкарцы - 33%, осетины - 27,3%, марийцы - 40,3%, мордва - 25,5%, чувашаи - 37,4%, буряты - 62,3%, и нанайцы - 67,1%. Установлена высокая генетическая неоднородность по носительству данной детерминанты безопасности среди российской популяции в зависимости от этнической принадлежности, с наиболее высокой частотой – в этнических группах Сибири и Дальнего, принадлежащих к монголоидной расе. Отдельно было проведено сравнение с частотами распределения в европейских популяциях, которые подтверждали актуальность изучения носительства аллеля в местных российских популяциях – различия были значительными (см. табл. 24 в диссертации). Приведенные обстоятельства свидетельствуют, что приоритетность внедрения генетического тестирования по *rs2244613* с целью персонализации и повышения безопасности фармакотерапии дабигатраном может сильно варьироваться между этнически неоднородными регионами России, а зарубежные алгоритмы персонализации могут быть неадекватными для российского населения.

Впервые с позиций фармакоэкономического анализа дана оценка рациональности внедрения генетического тестирования для персонализации дозирования дабигатрана у пациентов с нФП в рамках системы ОМС. При этом, моделирование учитывало различия по частоте аллеля *rs2244613* между

популяциями, повышенные риски кровотечения в отдельных группах (пожилой возраст, почечная недостаточность), что в итоге позволило стратифицировать и выявить группу пациентов с нФП, у которых с позиций анализа «затраты-эффективность» коррективка дозы дабигатрана по результатам генотипирования по *rs2244613* будет оправданной, позволит повысить безопасность и тем самым получить приращение «дополнительных лет жизни» (Life Years Gained, LYG), как показателя клинико-экономической эффективности. Установлено, что пороговым значением частоты *rs2244613* в популяции региона, при котором там может решаться вопрос о внедрении генетического тестирования, является $\geq 58\%$.

Научно-практическая значимость исследования

Выявленные в исследовании результаты о значимой ассоциации носительства минорного аллельного варианта *rs2244613* с пониженным риском кровотечений у пациентов с показаниями к применению дабигатрана, особенности распределения полиморфизма среди российского населения в отдельных этнических группах позволяет прогнозировать риски геморрагических осложнений и могут быть полезны при разработке региональных алгоритмов персонализации антикоагулянтной терапии дабигатраном с учётом этнического состава местного населения. Применение в практическом здравоохранении подобных алгоритмов индивидуализации фармакотерапии позволят повысить безопасность профилактики тромбоэмболических осложнений (в том числе летальных) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и других пациентов с показаниями к применению дабигатрана этексилата.

Данные фармакоэкономического моделирования свидетельствуют, что с учетом развития системы здравоохранения России на настоящее время внедрение предварительно тестирования для персонализации режима дозирования дабигатрана рационально в регионах с населением,

преимущественно относящихся к монголоидным этническим группам с высокой частотой носительства полиморфизма *rs2244613*.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе 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 также подтверждает научно-практическая значимость работы.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов

Степень достоверности полученных данных, выводов и научно-практических рекомендаций в диссертации Абдуллаева Ш.П. подтверждается значительным объемом выборки и проведенных исследований (1630 участников популяционной части, 200 моделируемых пациентов с нФП в клинико-экономической части), с применением современных методов анализа и статистической обработки данных. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволили диссертанту достичь поставленной цели. Выводы грамотно сформулированы и адекватны цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных автором материалов.

Количество печатных работ

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, и 2 работы в зарубежных изданиях.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 рисунками в основных главах и 24 рисунками в приложении, 34 таблицами. Работа состоит из введения, трех глав,

включающих обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), результаты и их обсуждение (глава 3), заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка литературы, включающего 175 источников, и двух приложений.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы. Четко сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна и методология исследования, ее практическая значимость.

В обзоре литературы автором представлены данные, отражающие современное состояние проблемы антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий, приводятся сравнительная характеристика ПОАК по фармакологическим свойствам, параметрам фармакокинетики, проводится подробный анализ литературных источников по генетическим факторам, лежащим в основе проблемы межиндивидуальной вариации профиля безопасности и концентраций препаратов. Затрагиваются вопросы генетических межпопуляционных различий в распределении важнейших фармакогенетических маркеров, описываются фармакоэкономические аспекты при разработке и внедрении генетических тестов в практику.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные автором при проведении диссертационного исследования. Описание методов структурировано, что позволяет легко ориентироваться в данном разделе.

В третьей главе приведены результаты и обсуждение собственных исследований: последовательно изложены результаты мета-анализа, популяционного сравнения распределения детерминанты безопасности терапии дабигатраном – полиморфизма *rs2244613*. Приведены результаты фармакоэкономического моделирования в рамках анализа «затраты-эффективность» целесообразности внедрения генетического тестирования для персонализации режима дозирования дабигатрана с целью повышения безопасности терапии у пациентов с ФП. В том числе, моделировались группы с повышенным риском кровотечения, учитывались различия в носительстве генетической детерминанты *rs2244613* между популяциями.

Все результаты фармакоэкономической части работы сопровождаются данными многофакторного анализа чувствительности, которые проиллюстрированы в приложении.

Диссертация завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями, которые логично вытекают из содержания работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотным научным языком, все главы и разделы четко взаимосвязаны между собой. Диссертация и автореферат структурированы и оформлены согласно нормативным документам.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Абдуллаева Шерзода Пардабоевича на тему «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора Па фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Сычева Д.А. и консультированием д.б.н., доцента Гришина Е.А., представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - продемонстрирована возможность с помощью популяционного фармакогенетического анализа, фармакоэкономического моделирования оценить перспективность внедрения генетического тестирования для персонализации фармакотерапии дабигатраном, а также выявлена группа пациентов, у которых такое тестирование может быть рентабельным и будет приводить к повышению безопасности.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Абдуллаев Ш.П. достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсаринвичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 0300-21-07/2 от «_28_»_октября_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



С.К. Зырянов

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



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

В Диссертационный совет Д 208.008.02

при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации **Абдуллаева Шерзода Пардабоевича** на тему
«Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора Па фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты»,
по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Полное и сокращенное наименование ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Ястребов Олег Александрович доктор юридических наук, профессор, Ректор ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученые специальности, по которым им защита диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом ее работы	Костин Андрей Александрович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Специальности: 14.01.23 Урология, 14.01.12 Онкология Первый проректор - проректор по научной работе ФГАОУ ВО «РУДН» Согласен на обработку персональных данных.
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Зырянов Сергей Кенсариневич доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН»
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	<ol style="list-style-type: none">1. Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):36902. Лиля А.М., Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата упацитиниб у пациентов с ревматоидным артритом в системе здравоохранения Российской Федерации. Качественная клиническая практика.3. Переверзев АП, Остроумова ОД, Ткачева ОН, Котовская ЮВ. Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные



Российский университет дружбы народов (РУДН)

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198
ОГРН 1027739189323; ОКПО 02066463; ИНН 7728073720

Телефон: +7495 434 53 00, факс: +7495 433 15 11
www.rudn.ru; rudn@rudn.ru

08 сентября 2020
№ 2019-0300/1025

**Председателю
Диссертационного совета Д 208.008.02
при ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
Петрову В.И.**

Уважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации **Абдуллаева Шерзода Пардабоевича** на тему «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора Па фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология».

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 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) и направлен в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Первый проректор - проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН**



А.А. Костин