

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Абдуллаева Шерзода Пардабоевича на тему: «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология**

На протяжении долгого времени основными пероральными антикоагулянтами были препараты группы антагонистов витамина К (АВК), главным образом варфарина, однако несмотря на доказанную эффективность применение варфарина ассоциировано с определенными практическими сложностями, в частности подбором дозы и рутинным мониторингом значений МНО, генетической вариабельностью ответа и фармакокинетическими особенностями. В качестве альтернативы группе АВК в настоящее время на территории РФ зарегистрированы препараты группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Вместе с тем, у ПОАК сохраняется проблема высокой межиндивидуальной вариабельности концентраций, что находит отражение в повышении риска нежелательных лекарственных реакций в виде возможных геморрагических осложнений или недостаточном уровне антикоагулянтного эффекта. Решение этой сложности может лежать в персонализации фармакотерапии ПОАК с выбором дозы на основе индивидуальных особенностей пациентов. Данная потребность привела к активному изучению фармакогенетических детерминант, определяющих потенциальные риски и эффективность применения ПОАК.

Вместе с тем, дабигатран остается единственным представителем ПОАК, в отношении которого выявлены достоверные генетические детерминанты, ассоциированные с повышением рисков кровотечений. Показано, что полиморфизм *c.1168-33A>C (rs2244613)* гена гидролазы CES1, участвующей в активации пролекарства дабигатрана этексилата, определяет изменение профиля фармакокинетики и безопасности препарата.

В своем исследовании автор определил характер носительства детерминанты безопасности дабигатрана среди русских и представителей 11 различных этнических групп из регионов их компактного проживания – Северный Кавказ (аварцы, даргинцы, лакцы, кабардинцы, балкарцы, осетины), Поволжье (чуваши, мордва, марийцы), Сибири (буряты) и Дальнего Востока (нанайцы). Полученные данные свидетельствовали, что генетическая неоднородность может отражаться на вариабельности в рисках кровотечений между группами. Последнее нашло подтверждение в мета-анализе



исследований по выявлению связи носительства полиморфизма и геморрагическими осложнениями на фоне приема дабигатрана.

Была проведена комплексная клиничко-экономическая оценка методом «затраты-эффективность» с построением модели Маркова, что позволило стратифицировать группы пациентов, в которых в зависимости от частоты носительства полиморфизма внедрение фармакогенетического тестирования для индивидуализации фармакотерапии дабигатраном было бы рациональным с точки зрения безопасности и экономической выгоды.

Для решения поставленной цели работы автор использовал адекватные современные методики и провел достаточный объем исследований. Автореферат диссертации составлен автором в классической схеме, отражает цель и задачи исследования.

На основании анализа автореферата, диссертационное исследование Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клиничко-экономические аспекты», представленное на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Сычева Д.А. и консультированием доктора биологических наук, доцента Гришина Е.А., является самостоятельной, завершенной научно-исследовательской квалификационной работой и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Доцент кафедры фармакологии  
Института фармации им. А.П.  
Нелюбина ФГАОУ ВО Первый  
Московский государственный  
медицинский университет им.  
И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат биологических наук



12.10.2020

Сологова Сусанна Сергеевна

