

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

Диссертация Абдуллаева Шерзода Пардабоевича затрагивает вопросы рациональности персонализации антикоагулянтной терапии дабигатраном с целью повышения безопасности его применения. Проведена работа по комплексной оценке перспективности внедрения генетического тестирования по детерминанте безопасности дабигатрана полиморфизму *rs2244613* гена гидролазы CES1, ассоциированной со снижением риска геморрагических осложнений и изменением уровня плазменных концентраций препарата.

Автореферат построен по общепринятому плану. Выводы сформулированы четко и ясно, вытекают из задач исследования и отражают суть и значимость проведенного исследования.

Выявленное распределение аллельного варианта *rs2244613* гена CES1 среди 12 этнических групп из мульти-этнических регионов России сопоставлена с данными по другим странам и регионам мира, что вносит вклад в популяционные фармакогенетические исследования. Показано, что частота носительства минорной аллели A *rs2244613* гена CES1 у жителей различных регионов России в значительной степени отличается как между собой, так в сравнении с другими европейскими популяциями из литературных источников.

Результаты мета-анализа исследований, изучавших влияние полиморфизма гена CES1 на безопасность и изменение концентрации препарата при антикоагулянтной терапии дабигатраном, позволяют определить значение фармакогенетического тестирования в качестве инструмента персонализации фармакотерапии. Выявлено, что носительство полиморфизма значимо не влияет на изменение плазменной концентрации у пациентов, получающих дабигатран (MD -69,324, 95% ДИ -236,687 – 98,039; $p=0,417$), но достоверно ассоциируется со снижением на 26,8% риска геморрагических осложнений (OR 0,732, 95% ДИ 0,629 - 0,851; $p<0,001$). Вместе с результатами популяционной части исследования, это может находить отражение в разработке региональных алгоритмов персонализации терапии дабигатраном.

Включение новых технологий невозможно без предварительной клинико-экономической экспертизы, позволяющей учесть многообразие эпидемиологических данных, показателей эффективности лечения, стоимости лекарственных препаратов и диагностических процедур и прочее. Подобная оценка была успешно проведена в представленной диссертации. На модели Маркова с помощью анализа «затраты-эффективность» были стратифицированы отдельные группы пациентов, для которых генотипирование и последующая корректировка дозы препарата приносит дополнительную пользу и экономически обосновано.

Результаты работы имеют практическое значение, не только обосновывая перспективность внедрения генотипирования для корректировки дозы дабигатрана, но и подчеркивает актуальность изучения особенностей распределения маркеров лекарственной чувствительности среди этнических групп. Последнее может отражаться на экономической целесообразности использования предлагаемой технологии.

В качестве замечаний к результатам работ и их анализу можно отметить следующее:

Во-первых, в приведенном мета-анализ влияния носительства полиморфизма rs2244613 (Рисунок 1) данные из работы Pare G. с соавторами (отмечено как RE-LY) достигают 90% от общего количества включенных в мета-анализ данных, как результат обобщённая модель строится, в основном, именно на этих данных. Это является ограничением и должно быть отмечено при интерпретации результатов.

Во-вторых, можно отметить отсутствие поправки на множественные сравнения, или, такая поправка была учтена, но не указана в тексте, что, например, актуально для поправленных сравнений, приведенных в таблице 3 автореферата.

Несмотря на вышесказанные замечания, они не уменьшают как научную, так и практическую значимость исследования соискателя, а объем проведенных экспериментальных и теоретических работ достаточен для диссертации на соискания ученой степени кандидата биологических наук.

Таким образом, диссертация Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты» является завершённой научно-квалификационной работой, соответствующей критериям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени

кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология,
клиническая фармакология.

ведущий научный сотрудник
Лаборатории экспериментальной вирусологии
ФГБНУ НИИВС им. И.М. Мечникова
к.б.н.

Поромов Артем Андреевич

02.12.2020



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а
Тел.: +7 (495) 917-49-00
Адрес электронной почты: poromov@instmech.ru

Подпись А.А. Поромова заверяю

Начальник отдел кадров



Лукачёва Елена Васильевна