

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессора**

**Бубновой Марины Геннадьевны**

**на диссертацию Кононова Станислава Игоревича**

**«Фармакогенетический подход к оптимизации гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца», представленную в диссертационный совет Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

### **Актуальность темы диссертации**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущим заболеванием, обусловленным атеросклерозом. Широкая распространенность данного заболевания наряду со значительным вкладом ИБС в структуру смертности, требует проведения активных профилактических вмешательств. Одним из стратегических классов препаратов являются статины, оказывающие широкий спектр эффектов не только в отношении липидов и липопротеидов крови, но и в отношении стенки артерий.

Розувастатин – один из современных препаратов данной фармакологической группы с сильным гиполипидемическим эффектом в снижении (более, чем на 50%) уровня атерогенного холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и выраженной плеiotропностью в отношении стабилизации и регресса атеросклеротических бляшек.

Персонализированный подход к терапии является в настоящее время одним из основных направлений развития медицины в России. Фармакогенетика, как одна из известных технологий персонализированной

медицины, актуальна для применения к терапии статинами из-за различного ответа пациентов на лечение. Генетические факторы вносят существенный вклад как в риск развития ИБС и характер течения атеросклеротического процесса, так влияют на эффективность гиполипидемической терапии. Изучение генетических механизмов продолжается по настоящее время, при этом фармакогенетика розувастатина в отношении сосудистой стенки не изучалась, а исследователи ограничились только лишь установлением влияния генетических вариантов на атерогенные фракции липидов.

Диссертационное исследование Кононова С.И. выполнено на актуальную тему и посвящено индивидуализированному подходу к фармакотерапии ИБС. Для решения поставленной цели в работе использована интегрированная оценка влияния полиморфных вариантов генов на гиполипидемическое действие розувастатина и динамику толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных автором результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как обусловлена анализом большого объема данных, полученных при наблюдении 117 пациентов, страдавших ИБС, а также применением генотипирования 1700 образцов ДНК при установлении связи изученных полиморфных вариантов генов с риском развития ИБС. Методы обследования пациентов (лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические) подробно описаны и хорошо воспроизводимы в современных условиях.

Статистическая обработка данных выполнена методами, адекватными поставленным задачам с использованием современных программных пакетов. При установлении ассоциаций полиморфных вариантов генов с эффективностью терапии, динамикой ультразвуковых показателей

сосудистой стенки тестировались различные генетические модели, уровень статистической значимости рассчитывался с внесением поправки на такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела пациентов.

Выводы, сделанные автором, следуют из результатов исследования и соответствуют цели и задачам исследования. В практических рекомендациях указаны конкретные генотипы по полиморфным вариантам генов, которые необходимо определять у пациентов с ИБС с целью персонализации и оптимизации гиполипидемической терапии розувастатином.

### **Научная новизна исследования**

Диссертационная работа Кононова С.И. обладает несомненной научной новизной. Важной особенностью работы является выполнение фармакогенетического анализа терапии розувастатином не только с точки зрения влияния полиморфизмов генов на липиды и липопротеиды крови, но и с точки зрения их влияния на динамику толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий за время лечения.

Автором выявлено, что конкретные полиморфные варианты генов *LDLR*, *APOC1*, *APOE*, *MYLIP*, *SLCO1B1* можно рассматривать в качестве предикторов ответа сосудистой стенки на терапию розувастатином. Автором впервые установлены варианты гена *ABCG2*, позволяющие прогнозировать назначаемую пациенту дозу препарата для достижения целевых показателей липидов и липопротеидов крови. Кроме того, автором впервые доказана связь полиморфного варианта гена *APOC1* с влиянием розувастатина на показатели липидного обмена (ранее исследованная для других препаратов данной группы).

Научной новизной диссертации является определение связи генетических полиморфизмов как с динамикой липидов, липопротеидов крови и ТКИМ, так и с риском развития ИБС для тех же самых генетических вариантов. Выявлены полиморфные варианты генов, которые наряду с вышеуказанными ассоциациями были связаны с инфарктом миокарда и

наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов, страдающих ИБС. Такое комплексное влияние генетических вариантов выполнено и установлено автором впервые.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автором показано, что вариабельность ответа пациентов на гиполипидемическую терапию розувастатином имеет под собой генетическую основу. Пациенты, страдающие ИБС, являются носителями различных полиморфных вариантов генов, регулирующих липидный обмен и фармакокинетику исследованного препарата. Данные результаты диссертационного исследования имеют несомненную научную значимость, так как раскрывают механизмы индивидуального лекарственного ответа. Из результатов исследования логично вытекает и практическая значимость диссертации для клинической медицины.

С практической точки зрения очень важны и сформулированные автором рекомендации, касающиеся возможности прогнозировать ответ пациентов на терапию розувастатином до её начала. Безусловно, это сможет повысить эффективность терапии данным препаратом, сократить время для подбора его дозы. Обоснованное автором применение фармакогенетики в клинической практике является актуальной технологией персонализированной медицины.

### **Личный вклад автора**

Автором диссертационного исследования выполнен анализ и обобщение данных литературы, посвященной теме диссертации, как отечественных, так и, преимущественно, иностранных. Автором проведен отбор пациентов в соответствии с критериями включения в исследование, разработан его дизайн, выполнены основные диагностические исследования, произведен отбор генов для генотипирования на основании анализа литературы и данных электронных информационных ресурсов, посвященных

генетике и фармакогенетике, выделена ДНК из крови пациентов и проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов. Систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных выполнены лично автором, что позволило сделать выводы, обсудить полученные результаты, сформулировать практические рекомендации. В публикациях по теме диссертации личный вклад автора составил 85-90%.

### **Структура и содержание диссертации**

Материалы диссертации Кононова С.И. изложены на 188 страницах текста компьютерного набора в соответствии с основными требованиями к оформлению. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 6 рисунками, список литературы включает 186 источников, из них 36 – отечественных и 150 – зарубежных. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, в котором излагаются итоги выполненного исследования, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, а также список литературы и приложения.

Во введении автор дает характеристику актуальности темы диссертационного исследования, описывает степень её разработанности, формулирует цели и задачи исследования, излагает научную новизну и положения диссертации, выносимые на защиту.

Обзор литературы, сделанный автором, посвящен атеросклеротическому процессу как главной этиологической причине ИБС, подробно излагаются факторы риска, влияющие на атеросклероз, в том числе на стадии его доклинического развития, существенным проявлением которого является утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий. Автор дает характеристику указанному параметру в отношении связи как с риском ИБС, так и в связи с уже существующей ИБС, указывая на то, что атеросклероз коронарных артерий, а именно, протяженность стенозов тесно коррелирует с ТКИМ сонных артерий. Автор хорошо характеризует

современные возможности статинов в связи с их влиянием на атеросклеротический процесс, уточняя особенности розувастатина как яркого представителя данной группы лекарственных средств. Характеризуя вариабельность ответа на розувастатин, автор переходит к описанию многочисленных фармакогенетических особенностей, которые определяют различную чувствительность больных к препарату. Подробно представлены генетические варианты, влияние полиморфизмов на продукт гена, связь с гиполипидемическим эффектом статинов и, в частности, с эффектом розувастатина.

Глава «Материал и методы исследования» подробно характеризует методики, примененные автором для достижения цели и задач исследования, дана подробная характеристика пациентов, использованные критерии включения и исключения из исследования, подробно описан дизайн, цели и характер медикаментозного лечения, особенности наблюдения пациентов. Достаточно подробно описаны использованные современные методы исследования, охарактеризованы методы статистической обработки данных, использованные программные пакеты.

Существенный объем диссертации занимают результаты собственных исследований автора, раскрывающие цели и задачи исследования. Приведены данные гиполипидемических эффектов препарата, особенности достижения больными целевых уровней ХС ЛНП, отмечена динамика клинического состояния больных.

Отобранные автором полиморфные варианты генов протестированы на наличие связи с риском развития ИБС с приведением отношения шансов. Подробно описаны ассоциации полиморфных вариантов генов с динамикой липидов и липопротеидов крови и изменением ТКИМ на контрольных точках исследования. Все использованные в исследовании генетические полиморфизмы протестированы на наличие связи с дозой розувастатина, потребовавшейся пациентам для достижения целевых показателей липидного обмена.

В «Заключении» автор обсуждает итоги исследования, высказывает мнение о механизмах, лежащих в основе генетического влияния на действие розувастатина, основываясь на собственных результатах и литературных данных. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, касающиеся выявления у пациентов генетических особенностей с целью оптимизации гиполипидемической терапии розувастатином.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Результаты диссертационного исследования отражены в 13 печатных работах, из них 4 – в изданиях, определенных ВАК.

Автореферат диссертации полностью отражает основные разделы диссертационной работы и соответствует требованиям к оформлению.

### **Заключение**

Диссертация Кононова Станислава Игоревича «Фармакогенетический подход к оптимизации гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца» является законченным научно-квалификационным трудом и соответствует специальности 14.01.05 – кардиология. В диссертации содержится решение актуальной задачи современной кардиологии, заключающейся в совершенствовании подходов к оптимизации терапии статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца на основании данных генотипирования полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров препарата.

Диссертационная работа Кононова С.И. полностью отвечает требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным в п.9 и п.10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 1024 от 28.08.2017

г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кононов Станислав Игоревич заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,

профессор

Марина Геннадьевна Бубнова

Шифр специальности:

14.01.05 – кардиология

Дата: « 11 » июня 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Бубновой М.Г. заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор биологических наук,

профессор

Виктория Алексеевна Метельская

Адрес: 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

Телефон: +7 (495) 623-86-36 (дирекция), e.mail: gnicpm@gnicpm.ru,

сайт: www.gnicpm.ru