

Утверждаю

И.о. директора

Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения

«Томский национальный  
исследовательский

медицинский центр

Российской академии наук»

доктор биологических наук, профессор,  
академик РАН

В.А. Степанов



12 2024г

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Гражданкина Игоря Олеговича «Клинические исходы пятилетнего постинфарктного периода у пациентов с полиморфизмами гена CYP2C19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

**Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения.**

Ишемическая болезнь сердца занимает первое место среди неинфекционных заболеваний по преждевременной смертности населения по всему миру. Значительный вклад в это вносит острый коронарный синдром (ОКС) и его осложнения. Согласно современным клиническим рекомендациям обязательным компонентом лечения ОКС является двойная антитромбоцитарная/антиагрегантная терапия состоящая из аспирина и ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Хотя из последнего класса препаратами выбора являются прасугрел и тикагрелор, в реальной клинической практике широко применяется клопидогрел. Учитывая, что

этот препарат является пролекарством, он требует перевода его в активной форму. Это происходит в печени под влиянием цитохромов P450, которые в свою очередь детерминируются геном CYP2C19. Соответственно, полиморфизмы этого гена могут влиять на эффективность этого метаболизма и определять окончательную антиагрегационную активность клопидогрела. Проведено большое количество исследований, которые подтвердили ассоциации этих полиморфизмов с антиагрегационной активностью клопидогрела (Cui G. et al. 2017). Генетические особенности метаболизма клопидогрела предполагают три варианта: нормальный, низкий (замедленный) и высокий (ультрабыстрый). Теоретически это должно реализоваться для нормального метаболизма в ожидаемую частоту конечных точек, для низкого – в избыточное количество ишемических событий (инфаркт, инсульт, тромбоз стента) и для ультрабыстрого метаболизма – в увеличенное количество кровотечений. Поэтому современные клинические рекомендации предлагают генетическое тестирование пациентов при назначении двойной антитромбоцитарной терапии (Angiolillo D.J. et al. International Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing in Percutaneous Coronary Intervention: 2024 Update). При этом эксперты отмечают: «Частота встречаемости полиморфного носительства гена CYP2C19 варьирует в разных этнических группах, поэтому не может быть экстраполирована на отдельные субъекты, отличающиеся этническим разнообразием» (Кантемирова Б. И. и др. 2020), что предполагает необходимость проведения этих исследований в различных популяциях. Исходя из этой необходимости, на сибирской популяции было выполнено многоцентровое исследование «ПРОТОКОЛ», в котором установлено, что у пациентов с ОКС, принимающих клопидогрел, и генотипом CYP2C19 \*2/\*17 достоверно чаще развивался тромбоз установленного стента в течение 30-дневного периода наблюдения (Зеленская Е. М. и др. 2017). Однако результаты исследований по ассоциации между генотипом CYP2C19 и ишемическими и геморрагическими событиями противоречивы, особенно при долгосрочном наблюдении (Holmes M. V. et al. 2011, Солодун М.В. и др. 2022). Поэтому вопрос о целесообразности рутинного генетического тестирования при терапии клопидогрелом остается открытым. При этом такой подход соответствует современной тенденции к персонализированной медицине. Поэтому диссертационная работа Гражданкина

И.О. соответствует современным направлениям развития медицинской науки и является актуальной для клинической практики.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В представленной работе:

- впервые показано, что полиморфизм гена CYP2C19 (аллели \*2,\*3) у пациентов, принимающих клопидогрел после инфаркта миокарда с коронарной реваскуляризацией, не связаны с клиническими исходами заболевания в течение 60 месяцев наблюдения;
- впервые показано, что гомозиготный вариант гена CYP2C19 (\*2,\*2) у пациентов, принимающих клопидогрел после инфаркта миокарда с коронарной реваскуляризацией, ассоциирован с повышенным риском развития повторного инфаркта миокарда и комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть + повторный инфаркт миокарда + инсульт) в течение 12 месяцев наблюдения после заболевания, но при наблюдении до 60 месяцев эта ассоциация исчезает;
- впервые показано, что гомозиготный вариант гена CYP2C19 (\*2,\*2) у пациентов, принимающих клопидогрел после инфаркта миокарда с коронарной реваскуляризацией, ассоциирован с повышенным риском геморрагических осложнений в течение 12 месяцев наблюдения, но только в сочетании с другими факторами риска этого осложнения.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации.**

В проведенной работе всем больным с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема ST проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, которое включало в том числе коронарографию с реваскуляризацией и эхокардиографию. Достоверность и обоснованность результатов проведенного исследования подтверждается его адекватным для решения поставленных задач дизайном, четким определением критериев включения и исключения, достаточным количеством обследованных больных. Основные результаты исследования получены при использовании современных компьютерных программ с применением методов статистического анализа: логистическая регрессия для результатов 12 мес и Cox-регрессия для 60 мес наблюдения. Выбранные цели и

задачи исследования согласуются с заявленной темой. Полученные результаты наблюдений не вызывает сомнений ввиду большого клинического материала и современного статистического анализа. Сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в диссертационной работе.

#### **Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

В работе показана распространенность помиморфизмов генов, ответственных за метаболизм клопидогрела в отечественной популяции, в сибирском регионе. Это с одной стороны, движение в направлении создания «генетического паспорта» пациента, с другой – решение конкретной клинической задачи – персонификация антитромбоцитарной терапии. Широкое использование этой технологии в клинической практике будет способствовать повышению эффективности этой терапии и снижению частоты побочных эффектов.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять.**

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Гражданкина И.О., рекомендуется использовать в региональных сосудистых центрах при лечении больных с острым инфарктом миокарда, а также при проведении дальнейших научных исследований, посвященных антитромботической терапии в ранний и отсроченный период инфаркта миокарда.

#### **Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах.**

Основные положения диссертации можно рекомендовать к использованию в учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре и циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации у врачей-кардиологов и специалистов по рентген-васкулярной хирургии.

#### **Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

Основные положения диссертационной работы отражены в 3 публикациях в научных медицинских журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

**Личный вклад соискателя**

Автор проанализировал литературу по запланированной теме и принимал участие в разработке дизайна исследования. Автор лично провел обследование больных с инфарктом миокарда, интерпретацию лабораторных показателей и параметров эхокардиографического исследования, наблюдение и сбор данных в течение госпитального и амбулаторного этапов, сформировал базы данных, провел их статистический анализ, сформулировал выводы и подготовил публикации.

**Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации**

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы.

**Структура и содержание работы.**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из глав «Введение», «Литературный обзор», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений», «Список литературы» и «Список иллюстративного материала». Список литературы включает 185 источников, из них 16 российских и 169 зарубежных.

**Замечания к работе.**

Научную новизну целесообразно представлять не в виде процесса научного поиска, а в виде нового полученного знания, как сформулировано в настоящем Отзыве.

**Заключение.**

Диссертация Гражданкина Игоря Олеговича на тему: «Роль полиморфизмов гена CYP2C19 и их влияние на клиническое течение заболевания у пациентов с инфарктом миокарда левого желудочка при коронарной реваскуляризации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для кардиологии – выявление генетических факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде острого инфаркта миокарда.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 12, от 16.12.2024 г.

Заместитель директора по научной  
и лечебной работе, и.о.  
заведующего отделения  
неотложной кардиологии  
Научно-исследовательского  
института кардиологии – филиала  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный  
исследовательский медицинский  
центр Российской академии наук»

доктор медицинских наук,  
профессор

подпись

Рябов Вячеслав  
Валерьевич

Подпись

заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ  
кандидат биологических наук  
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

16.12.2024

дата

В диссертационный совет 21.1.027.01 (Д 208.063.01)  
 На базе  
 ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

**СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**  
 по диссертации Гражданкина И.О. на тему «Клинические исходы  
 пятилетнего постинфарктного периода у пациентов с полиморфизмами гена  
 CYP2C19» представленную на соискание ученой степени кандидата  
 медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Сокращенное название ведущей организации	Томский НИМЦ
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, звание руководителя ведущей организации	Степанов Вадим Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, директор
Сокращенное название структурного подразделения ведущей организации	НИИ кардиологии Томского НИМЦ
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, звание директора структурного подразделения ведущей организации	Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, звание	Рябов Вячеслав Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной

ученое звание руководителя структурного подразделения, в котором будет заслушиваться отзыв ведущей организации	кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ
Фамилия Отчество Ученая ученое сотрудника, составившего ведущей организации	Имя Вышлов Евгений Викторович – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии.

Адрес ведущей организации

Индекс	634050
Объект	Россия, Томская область
Город	Томск
Улица	Набережная реки Ушайки
Дом	10
Телефон	+7(3822) 51 22 28
e-mail	center@tnimc.ru
Web-сайт	http://tnimc.ru/

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (10 - 15 публикаций):

1. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками / Е. В. Вышлов, Я. В. Алексеева, В. Ю. Усов [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 1. – С. 36-46. – DOI 10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46. – EDN LOLFFW.
2. Результаты реализации проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в региональном сосудистом центре / О. О. Пантелеев, С. В. Демьянов, Е. В. Вышлов, В. В. Рябов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 16-24. – DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-16-24. – EDN AMSVXV.



3. Округин, С. А. К вопросу о факторах, способствующих возникновению рецидивирующего и повторного инфаркта миокарда / С. А. Округин, А. Н. Репин, Н. Ю. Марголис // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 272-274. – DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-272-274. – EDN BIBFYJ.
4. Возможности использования экспресс-тестов NT-probnp и sst2 у пациентов с острым инфарктом миокарда / В. В. Рябов, Е. В. Кручинкина, Е. В. Вышлов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 59-64. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5379. – EDN FVEYDB.
5. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий / Д. А. Воробьева, Ю. Г. Лугачева, Н. А. Капилевич, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 41-49. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-3939. – EDN NZNMTG.
6. Воробьева, Д. А. Сравнительный анализ провоспалительных и противовоспалительных биомаркеров у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном атеросклеротических поражениях коронарных артерий с помощью мультиплексного подхода / Д. А. Воробьева // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 60-61. – DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-60-61. – EDN YEAESH.
7. Ассоциация неблагоприятных исходов с динамикой молекулярных биомаркеров у пациентов старше 80 лет с острым инфарктом миокарда / А. М. Гусакова, Т. Е. Сулова, А. Г. Сыркина, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S8. – С. 334. – EDN FCJEW0.
8. Огуркова, О. Н. Биомаркеры воспаления и тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза / О. Н. Огуркова, М. А. Драгунова, Т. Е. Сулова // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 2-2. – С. 21. – EDN RZGIZG.
9. Полиморфизм генов факторов системы гемостаза FII, FV, FGB, PAI-1 и тромбоцитарных рецепторов ITGA2, ITGB3 у пациентов с фибрилляцией предсердий / О. Н. Огуркова, Ю. Г. Лугачева, Т. Е. Сулова [и др.] // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 8. – С. 23-26. – DOI 10.25557/2073-7998.2022.08.23-26. – EDN FNIAYG.
10. Высокая остаточная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца: новый методический подход к выявлению / О. А. Трубачева, Т. Е. Сулова, А. М. Гусакова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 113-119. – DOI 10.20538/1682-0363-2021-2-113-119. – EDN RYOGRM.
11. Рябов, В. В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике / В. В. Рябов, А. Э.

Гомбожапова, С. В. Демьянов // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 19-27. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4071. – EDN VHDIEO.

12. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение / Т. Ю. Реброва, Э. Ф. Муслимова, В. А. Александренко [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 44-48. – DOI 10.26442/00403660.2021.01.200592. – EDN QEHYNE.

13. Нонка, Т. Г. Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств / Т. Г. Нонка, Е. В. Лебедева, А. Н. Репин // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 17-21. – DOI 10.26442/00403660.2024.01.202560. – EDN NTVRAX.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель, научные руководители соискателя ученой степени, не являются ее сотрудниками.

Не имеют научных работ по теме диссертации подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

В Томском НИМЦ не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Директор  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»  
доктор биологических наук, профессор  
академик РАН

10. 11 . 2024



В.А. Степанов