

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Абдуллаева Шохруха Пардабойевича на тему «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.13. Урология и андрология

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 11 декабря 2024г., № 15

О присуждении Абдуллаеву Шохруху Пардабойевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход» по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.13. Урология и андрология принята к защите 7 октября 2024 г., протокол №14Б диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Абдуллаев Шохрух Пардабойевич, 1995 года рождения, в 2019 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». По окончании медицинского ВУЗа (с 2019 г. по 2021 г.) обучался в клинической ординатуре по специальности «Урология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

В период выполнения диссертационного исследования с 2021г. по 2024г. Абдуллаев Ш.П. обучался в аспирантуре по специальности «Урология» на кафедре эндоскопической урологии в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

С 2023 года по настоящее время работает врачом-урологом в Медицинском научном клинко-диагностический центре Курчатовский Комплект НБИКС Природоподобных технологий ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: в урологическом центре ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина» (г. Москва) и ГАУЗ Городская поликлиника №7 (г. Набережные Челны, Республика Татарстан).

Научные руководители:

Сычев Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Шатохин Максим Николаевич - доктор медицинских наук (3.1.13. – Урология и андрология); профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Ших Евгения Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Кривобородов Григорий Георгиевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и андрологии имени академика Н.А. Лопаткина института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и заведующим кафедрой эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики медицинского института РУДН, доктором медицинских наук, профессором Кадыровым Зиёратшо Абдуллоевичем и утвержденным д.м.н., профессором, член-корреспондентом РАН Костиным Андреем Александровичем, проректором по научной работе, указала, что диссертация Абдуллаева Ш.П. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно прогнозирование эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основе

фармакогенетического тестирования, имеющей существенное значение для медицины.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ: из них 4 статьи в журналах, входящих в международную рецензируемую базу Scopus, в том числе 3 относятся к списку журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Диссертационная работа Абдуллаева Шохруха Пардабойевича на тему «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действ. ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

К наиболее значимым работам автора по теме диссертационного исследования относятся:

1. **Абдуллаев, Ш.П.** Ассоциация носительства полиморфизмов CYP3A4*1B, CYP3A4*22 и CYP3A5*3 с эффективностью и безопасностью тамсулозина у пациентов с ДГПЖ / **Ш.П. Абдуллаев**, М.Н. Шатохин, О.Л. Сигайло, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, О.В. Теодорович, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 1, N 12. – С. 32-48.
2. **Abdullaev, S.P.** Effects of CYP2D6 allelic variants on therapy with tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia / **S.P. Abdullaev**, M.N. Shatokhin, S.N. Tuchkova, S.P. Abdullaev, O.V. Teodorovich, O.B. Loran, D.A. Sychev // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2023. – Vol. 38, N. 4 – P. 1-8.
3. **Абдуллаев, Ш.П.** Влияние аллельных вариантов тамсулозина у пациентов с ДГПЖ: результаты пилотного исследования / **Ш.П. Абдуллаев**,

М.Н. Шатохин, С.Н. Тучкова, Ш.П. Абдуллаев, О.В. Теодорович, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев // Урология. – 2023. - №6. – С. 5-13.

4. **Абдуллаев, Ш. П.** Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности лечения пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы: результаты пилотного исследования / **Ш.П. Абдуллаев**, С.В. Заверячев, М.Н. Шатохин, Д.А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2022. - №2. – С. 3-4.

5. **Абдуллаев, Ш.П.** Молекулярно-генетические предикторы эффективности и безопасности терапии тамсулозином / **Ш.П. Абдуллаев**, М.Н. Шатохин, О.В. Теодорович, Д.А. Сычев // Урология. – 2022. - №6. – С. 122-126.

6. **Абдуллаев, Ш.П.** Влияние полиморфизма в генах цитохром Р450 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность альфа1-адреноблокатора тамсулозина у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / **Ш.П. Абдуллаев**, М.Н. Шатохин, Г.Г. Борисенко // Урология. – 2021. - №5 (приложение). – С. 439-440.

В опубликованных работах приводятся основные результаты научного исследования. Недостоверных сведений об опубликованных работах в диссертации не содержится.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., профессора Перепановой Тамары Сергеевны, руководителя группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от д.м.н., профессора Зайцева Андрея Владимировича, профессора кафедры урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от д.м.н., профессора Колбина Алексея Сергеевича, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Согласно отзывам, диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к содержанию и оформлению автореферата, отражающего результаты диссертационного исследования, нет. Критические замечания в отзывах также отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере клинической фармакологии и урологии и андрологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны новые подходы** к определению индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы с учетом генетических и негенетических предикторов;
- **предложен** фармакогенетический подход при выборе терапии у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, основанный на результатах фармакогенетического тестирования;
- **подтверждена** высокая эффективность терапии тамсулозином пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы: у 79,57% (n=113) пациентов наблюдалось клинически значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS более чем на 30%;

- **доказано** влияние носительства полиморфизмов CYP2D6 и CYP3A4 на эффективность терапии тамсулозином пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, что ассоциируется с лучшим эффектом консервативной терапии α 1-адреноблокатором.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказано**, что у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы генетическими предикторами эффективности терапии тамсулозином являются носительство вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, а клинико-диагностическими предикторами – индекс массы тела и объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования);

– **применительно к проблематике диссертации результативно** с получением обладающих новизной результатов **использованы** как традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так и современные методы фармакогенетического тестирования, определения полиморфных вариантов генов;

- **расширены** представления об участии CYP2D6 и CYP3A4/5 в метаболизме тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы;

- **доказано**, что частота развития нежелательных реакций не зависит от носительства полиморфных вариантов *CYP2D6* (*2, *3, *4, *6, *9, *41), *CYP3A4* (*3 и *22) или *CYP3A5* (*3);

- **определены** аллельные варианты CYP2D6, ассоциирующиеся с более высокими значениями равновесной остаточной концентрации тамсулозина: *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и фенотипы «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов по CYP2D6;

- **доказана** взаимосвязь между носительством фармакогенетических маркеров и повышением уровня равновесной остаточной концентрации тамсулозина.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработаны новые** подходы к персонализации терапии тамсулозином на основе фармакогенетического тестирования **и внедрены в практику медицинских организаций на региональном уровне** с целью повышения эффективности лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- **определены** полиморфные варианты CYP2D6, рекомендованные для прогнозирования индивидуального профиля эффективности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- **предложено** не определять активность CYP3A (с помощью кортизолового теста по отношению 6-β-гидроксикортизола к кортизолу в моче) при терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы для прогнозирования эффективности и безопасности терапии тамсулозином в связи преимущественным метаболизмом тамсулозина через CYP2D6.
- **предложено** определение носительства полиморфных вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* для прогнозирования индивидуального профиля эффективности терапии тамсулозином пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
- **представлены предложения** по персонализированному назначению тамсулозина в терапии симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основании генотипирования по CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5.

Отдельные положения, результаты и выводы диссертации используются в лекционном курсе «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины. Авторский курс академика Д.А. Сычева» кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала РМАНПО Минздрава России. Новые научные данные, касающиеся прогнозирования профиля эффективности и безопасности фармакотерапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ включены в учебные планы программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по

специальности 31.08.68 «Урология», а также в учебные планы циклов для подготовки ординаторов, аспирантов, циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по специальности «Урология» на кафедре эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением их в практику работы урологического и амбулаторно-поликлинического отделений ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах обследований 142 пациентов с применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики;
- **теория** построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах;
- **идея** прогнозирования эффективности и безопасности терапии тамсулозином пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основании фармакогенетического тестирования базируется на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций.
- **использованы** современные методики сбора и обработки информации с применением параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, тест Вилкоксона). Сравнение выборок непрерывных данных проводилось с использованием одно- или многофакторного дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA или H-теста Крускала-Уоллиса. Линейный регрессионный анализ использовался для оценки влияния количественных факторов на эффективность и безопасность терапии тамсулозином. Для определения характера и силы взаимосвязи между

признаками использовали корреляционный анализ, предварительно проверяя нормальность распределения переменных с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формировании дизайна исследования, определении методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого исследования методов. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме исследования, разработка базы данных и набор материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

В диссертации решена актуальная научная задача по изучению индивидуального профиля и определению генетических, клинико-диагностических предикторов эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Абдуллаева Шохруха Пардабойевича «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6.
- Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.13.
Урология и андрология.

На заседании 11 декабря 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Абдуллаеву Шохруху Пардабойевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человека, из них докторов наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 6, по специальности 3.1.13. Урология и андрология – 3, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 22, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Годков Михаил Андреевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор



Меньшикова Лариса Ивановна

«11» декабря 2024 г.