

УТВЕРЖДАЮ

проректор по научной работе

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор

Бекезин В.В.



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы Темирбулатова Ильяса Ильдаровича на тему «Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

В соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями для врачей по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, выделены несколько этиотропных препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. Особый интерес представляют синтетические соединения, взаимодействующие с РНК-зависимой РНК полимеразой вируса-возбудителя COVID-19 – SARS-nCoV-2. Эти соединения объединяет схожий механизм действия, заключающийся в встраивании своих активных метаболитов в РНК, способствующий нарушению функций полимеразы, накоплению мутаций и обрыву цепи, т.е. к прекращению репликации вирусов. В начале пандемии использовались два таких препарата: ремдесивир и фавипиравир. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при применении этих препаратов являются различные

проявления гепатотоксичности. Также известно, что важную роль в метаболизме обоих препаратов играют ферменты печени, имеющие клинически значимые генетические полиморфизмы.

Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод, что диссертационная работа Темирбулатова И.И., посвящённая изучению генетических маркеров как потенциальных предикторов нежелательных реакций при терапии COVID-19, является актуальной.

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

Автор, применив современные методы исследования, на достаточном количестве больных впервые оценил ассоциации носительства полиморфизмов генов *CES1*, *CES2*, *CYP3A4* и *CYP3A5* с безопасностью терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир. Также оценены ассоциации вариантов генов *AOX1* и *CYP1A2* с безопасностью терапии фавипиравиром. Для ремдесивира разработана прогностическая модель гепатотоксичности на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности. Планирование работы, разработка дизайна, поиск и анализ литературы по теме исследования, включение в исследование пациентов, соответствующих критериям, взятие образцов биологического материала, проведение генетического тестирования при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, консультирование в процессе анализа данных методами машинного обучения, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Темирбулатова Ильяса Ильдаровича, обладают новизной и практической значимостью для клинической фармакологии (медицинские науки).

По результатам проведенных диссертантом исследований представлены убедительные данные о вкладе генетических и клинических факторов, лабораторных биомаркеров в безопасность терапии у пациентов, получающих противовирусную терапию. Кроме того, результаты проведенного исследования актуализируют необходимость продолжения изучения фармакогенетических аспектов для разработки персонализированного подхода к назначению противовирусной терапии.

Практическая значимость исследования определяется тем, что полученные автором данные об ассоциации носительства полиморфизмов генов *CES1* (rs8192935) и *CYP3A5**3 (rs776746) с кратным повышением печеночных ферментов у пациентов, принимавших ремдесивир, позволяют рассматривать проведение фармакогенетического тестирования по данным аллелям - как метод персонализированного выбора этиотропной терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы в стационарах, где проводится терапия COVID-19, для повышения безопасности проводимой терапии. Основные результаты, положения и выводы диссертационного исследования рекомендуется включить в программы циклов постдипломного образования (профессиональной переподготовки, повышения квалификации) по специальностям терапия, кардиология, общая врачебная практика (семейная медицина), клиническая фармакология. Рекомендации возможно включать в программы обучения ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов. Предложенный автором персонализированный выбор этиотропной терапии может быть использован в практической деятельности медицинских организаций у пациентов, которым показано назначение противовирусной терапии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов подтверждается четким формулированием цели и задач, которые не только отражают основную проблему исследования, но и демонстрируют глубокое понимание автором всех нюансов, связанных с изучаемой темой. Важным аспектом является достаточное количество участников исследования (137 пациентов, получавших ремдесивир, и 87 пациентов, получавших фавипиравир), использование обоснованных и современных методов исследования (в частности генотипирование по полиморфным вариантам генов *CES1* (rs2244613, rs2244614, rs8192950, rs8192935, rs2307240), *CES2* (rs11075646), *CYP3A4*22* (rs35599367), *CYP3A5*2* (rs776746), *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) с применением метода полимеразной цепной реакции). Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам исследования. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.0 и StatTech v. 4.0.2., адекватно поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Основные положения диссертации достаточно отражены в печатных работах автора, доложены в том числе на международных конференциях. Как итог проведенного исследования диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные результаты, в том числе одна публикация в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и включенных в международную базу SCOPUS, и 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, включенных в международную базу SCOPUS.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 135 страницах, включает 19 рисунков и 20 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, состоящего из 161 источников, и приложения. Изложение материала отличается последовательность и хорошая структурированность, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены с учетом имеющихся на сегодняшний день публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Темирбулатова И.И. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены predetermined задачи. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

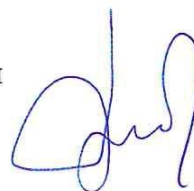
Таким образом, диссертация Темирбулатова Ильяса Ильдаровича на тему «Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича и при научном консультировании доктора медицинских наук Вечорко Валерия Ивановича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в виде прогнозирования индивидуальных особенностей безопасности этиотропной терапии COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Темирбулатов Ильяс Ильдарович, достоин присуждения искомой степени по

специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктором медицинских наук, профессором Козловым Сергеем Николаевичем. Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России протокол №12 от «19» ноября 2024 года.

Доктор медицинских наук (3.3.6.), профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России



С.Н. Козлов

Подпись д.м.н., профессора Козлова Сергея
Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



В.С. Петров

19.11.2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
214019, Россия, ЦФО, Смоленская область, г. Смоленск, улица Крупской, дом 28. Тел (4812) 55-02-75,
e-mail: adm@smolgmu.ru

