

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры урологии и андрологии им. академика Н.А. Лопаткина института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кривобородова Григория Георгиевича на диссертацию Абдуллаева Шохруха Пардабойевича «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.13 Урология и андрология

Актуальность темы диссертационного исследования

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – полиэтиологическое заболевание, проявляющееся доброкачественным увеличением предстательной железы и приводящее к инфравезикальной обструкции и нарушению мочеиспускания. Клинически ДГПЖ проявляется поллакиурией, ноктурией, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря, малообъемным мочеиспусканием и др. Все перечисленные симптомы объединяются под общим названием «симптомы нижних мочевых путей».

В терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы особое внимание уделяется консервативным методам, среди которых α 1-адреноблокаторы занимают важное место. Эти лекарства способствуют расслаблению гладкой мускулатуры предстательной железы и шейки мочевого пузыря, облегчая тем самым процесс мочеиспускания и уменьшая выраженность симптомов. Наиболее широко используется тамсулозин, который отличается высокой эффективностью и хорошей переносимостью благодаря своей селективности. Несмотря на значительные успехи в терапии, эффективность тамсулозина у некоторых пациентов остаётся низкой. Это связано как с физиологическими особенностями, так и с биологическими

факторами, в частности с генетической вариабельностью активности ферментов цитохромов P450, участвующих в метаболизме препарата.

Изучение генетических факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии симптомом нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, является важным направлением для повышения качества лечения, что делает предпринятое Абдуллаевым Ш.П. исследование актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Абдуллаева Шохруха Пардабойевича не вызывает сомнений при тщательном ознакомлении с материалом и методами проведенного исследования. Изложенные в диссертации выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме клинического материала (142 пациента), а также использованием в работе современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования, тщательным статистическом анализе, включая сложные методики математического моделирования, полученных данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена достаточностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа.

Автор диссертации четко сформулировал цель и задачи исследования. Научные положения, выводов и практических рекомендаций, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на результатах, полученных в ходе корректно-проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Абдуллаева Шохруха Пардабойевича логичны, обоснованы и четко сформулированы, имеют научно-практическое значение. Автор

непосредственно участвовал во всех проведенных исследованиях на каждом этапе работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертации заключается в расширении представлений о факторах, влияющих на эффективность фармакотерапии тамсулозином у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и симптомами нижних мочевых путей. Впервые проведено комплексное исследование, объединяющее генетические и клинико-инструментальные предикторы терапевтического ответа, что позволяет точнее прогнозировать исход лечения для различных групп пациентов.

Одной из ключевых особенностей работы является изучение полиморфных вариантов гена CYP2D6 (*4 и *10) и их значительной ассоциации с клиническими показателями эффективности. Установлено, что носительство этих аллелей влияет не только на метаболизм тамсулозина, но и на улучшение максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) и снижение симптомов по шкале IPSS. Это открытие позволяет выявлять пациентов, для которых стандартная терапия может быть менее эффективной, и адаптировать лечение с учетом индивидуальных фармакогенетических особенностей.

Диссертация также вносит новый вклад в понимание роли негенетических факторов. Установлено, что индекс массы тела и объем предстательной железы, существенно влияют на клинические результаты терапии. Эти данные важны, поскольку ранее не изучались комплексные взаимодействия между физиологическими показателями и генетическим профилем пациентов при прогнозировании эффективности лечения тамсулозином. Работа показывает, что сочетание этих факторов может значительно повысить точность предсказания терапевтического эффекта, делая лечение более целенаправленным и безопасным.

Научная новизна исследования заключается в первой интеграции фармакогенетических и клинико-инструментальных данных для оптимизации

лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Это открывает перспективы для внедрения персонализированного подхода в урологическую практику, что может повысить успешность лечения многих пациентов и снизить риск неэффективности консервативной терапии.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных авторов результатов обосновывается использованием клинических (данные медицинской документации), лабораторных (результаты: общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи), инструментальных (данные ультразвуковых и уродинамических методов обследования), фармакогенетических (данные генотипирования *CYP2D6**2, *3, *4, *6, *9, *10, *41; *CYP3A4**3, *22 и *CYP3A5**3), фармакометаболических (активность *CYP3A*), фармакокинетических (данные равновесной остаточной концентрации тамсулозина в плазме крови), статистических, аналитических методов и сравнительного анализа. В исследовании принимали участие 142 пациента с симптомами нижних мочевых путей, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Достаточной объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации диссертационного исследования. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационной работы.

Для сравнения качественных и порядковых показателей использовались тесты χ^2 Пирсона (при числе событий в каждой группе >10 ; при числе событий от 5 до 10 – с поправкой Йетса) или точный тест Фишера (при числе событий в одной из групп < 5). Для сравнения количественных показателей в группах

зависимости от распределения использовали t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп (нормальное распределение) или U-критерий Манна-Уитни для независимых групп и тест Вилкоксона для зависимых групп (ненормальное распределение). Сравнение выборок непрерывных данных проводилось с использованием одно- или многофакторного дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA (для нормально распределенных данных) или Н-теста Крускала-Уоллиса (для ненормально распределенных данных). 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.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. С использованием методов описательной статистики и при построении прогностической математической модели автором выявлены генетические и клинико-диагностические предикторы эффективности терапии тамсулозином пациентом с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Абдуллаева Шохруха Пардабойевича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспортам научных специальностей 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), согласно областям исследования, в частности направлениям 10,12 и 20, а также формуле специальности 3.1.13 Урология и андрология и областям исследования, утвержденным в паспорте специальности, в частности направлению 3.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации Абдуллаева Ш.П. 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 ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований. Результаты диссертационного исследования обсуждены на авторитетных научных мероприятиях – международных и всероссийских научных конференциях.

Содержание работы, её завершенность и оформление

Диссертационная работа Абдуллаева Шохруха Пардабойевича построена в традиционном стиле, изложена на 163 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), результаты (главы 3), обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографию из 143 источников (30 отечественных и 113 иностранных), а также 3 приложения. Работа содержит 76 таблиц и 14 рисунков.

Во введении изложена общая характеристика работы, обоснована актуальность выбранной темы, обозначена степень её изученности. Определены цель и задачи исследования, а также раскрыта научная новизна и практическая значимость работы. Описаны методология, примененные методы исследования и степень достоверности полученных результатов.

В первой главе представлен литературный обзор отечественных и зарубежных источников по теме диссертации. Обзор охватывает эпидемиологию, классификацию и патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Рассматриваются показания для консервативного лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей при

доброкачественной гиперплазии предстательной железы, роль $\alpha 1$ -адреноблокаторов среди используемых препаратов и возможное влияние фармакогенетических маркеров на эффективность и безопасность лечения тамсулозином. Глубокий анализ литературных источников убеждает в важности и необходимости, поставленных автором задач, решению которых и посвящены последующие главы исследования.

Вторая глава диссертации описывает материалы и методы, использованные в исследовании, проведенном в реальной клинической практике. Указаны критерии включения, невключения и исключения. Представлен дизайн исследования. Лабораторные и инструментальные методы соответствуют клиническим рекомендациям Минздрава РФ по ведению пациентов.

Третья глава описывает полученные результаты. Представлена клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании. Оценена степень тяжести и исследованы инструментальные показатели.

Представлены результаты генотипирования пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы по аллельным вариантам генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5. Генотипы пациентов соответствуют закону Харди-Вайнберга, что подтверждает репрезентативность выборки.

Оценена эффективность терапии тамсулозином в зависимости от фенотипа метаболизаторов. Выявлены фармакогеномные биомаркеры, влияющие на клинический ответ на терапию, включая влияние аллельных вариантов CYP2D6 на уродинамические параметры и субъективные оценки симптомов по шкале IPSS.

Изучены фармакогеномные биомаркеры, влияющие на безопасность терапии тамсулозином у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и симптомами нижних мочевых путей. Проведен анализ ассоциаций между генотипами CYP2D6 и CYP3A4/5 и частотой

нежелательных реакций, однако статистически значимых различий не выявлено.

Изучается связь между фенотипированием и генотипированием по CYP3A и метаболическим соотношением 6b-НС/кортизол в моче. Однако значительной корреляции в общей группе и подгруппах пациентов с различной выраженностью симптомов не обнаружено.

Проведен анализ взаимосвязи между минимальной концентрацией тамсулозина (C_{ssmin}) и генетическими маркерами. Выявлены статистически значимые различия в C_{ssmin} у носителей аллелей *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, что свидетельствует о влиянии этих вариантов на безопасность терапии.

Построена логистическая модель для прогнозирования эффективности и безопасности терапии тамсулозином. Многофакторный анализ выявил значимые предикторы эффективности лечения, такие как индекс массы тела и полиморфизмы *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, что позволило создать модель, точно предсказывающую эффективность терапии. Однако при оценке безопасности терапии не обнаружено значимых независимых предикторов возникновения нежелательных реакций. Третья глава представляет собой всесторонний анализ фармакогеномных маркеров и их влияние на результаты лечения тамсулозином, подчеркивая научную новизну и практическую значимость исследования.

В заключении обобщены результаты исследования. Главы с результатами и их обсуждением содержат подробную информацию о проведенных этапах, иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов. Выводы и рекомендации, основанные на результатах диссертации, подтверждают достижение поставленных целей и задач.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком. Принципиальных замечаний по диссертации нет. При анализе работы возникли вопросы, требующие пояснения в формате научной дискуссии:

1. Из фармакодинамических показателей в работе отражена лишь максимальная

скорость струи мочи, изучались ли другие (средняя скорость мочеиспускания, время мочеиспускания и другие)?

2. Проводился ли анализ причин ночных мочеиспусканий?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен с соблюдением классической структуры и общепринятым формам, соответствует содержанию работы, выводам и идеям, сформулированным в тексте диссертации, отражает основные положения диссертационного исследования, оформлен в соответствии с актуальными требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Заключение

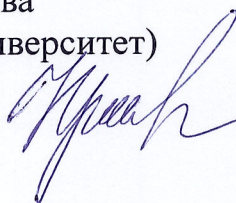
Диссертационная работа Абдуллаева Шохруха Парадбойевича «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход», выполненная под руководством доктора медицинских наук Сычева Дмитрия Алексеевича и доктора медицинских наук Шатохина Максима Николаевича, и представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является завершённой самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – научное обоснование изучения индивидуального профиля и определения генетические и клинико-диагностических предикторов эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железе на основе фармакогенетического тестирования.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (3.1.13 Урология и андрология),
профессор, профессор кафедры урологии и андрологии
им. академика Н.А. Лопаткина института хирургии
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет)



Кривобородов Г.Г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кривобородова Григория Георгиевича заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет)



к.м.н., доцент Демина О.М

«14» ноября 2024 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел: +7 (495) 434-14-22. E-mail: rsmu@rsmu.ru.