

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Лазаревой Натальи Борисовны на диссертацию Темирбулатова Ильяса Ильдаровича на тему «Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Этиотропная терапия остается неотъемлемой составляющей лечения новой коронавирусной инфекции. Препараты ремдесивир и фавипиравир использовались в начале пандемии и до сих входят в актуальную версию временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». При этом ремдесивир и фавипиравир метаболизируются ферментами, гены которых, имеют клинически значимые полиморфизмы. Ранее не оценивалось влияние фармакогенетических маркеров на безопасность этиотропной терапии COVID-19. Таким образом, учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Темирбулатова И.И. не вызывает сомнений.

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

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – разработать подход к прогнозированию безопасности этиотропной

фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе международных: «Молекулярная диагностика» (Москва, 2023), «Второй всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения» (Москва, 2023), «Поколение вне возраста» (Москва, 2024), 16-ом Конгрессе Европейской Ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Роттердам, 2024).

Новые научные данные, о прогнозировании безопасности этиотропной терапии COVID-19 внедрены в качестве рекомендаций для практикующих врачей в работу отделений ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы, а также в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством участников, включенных в исследование (137 пациентов, получавших ремдесивир и 87 пациентов, получавших фавипиравир), использованием современных и обоснованных методов исследования, а также применением современных и корректных статистических методов.

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования представляет безусловный научный интерес. Так впервые проведено компьютерное моделирование для выявления изоферментов цитохрома P450, метаболизирующих ремдесивир и

фавипиравир. Кроме того, впервые была оценена клиническая взаимосвязь полиморфизмов генов метаболизма ремдесивира и фавипиравира с безопасностью терапии COVID-19. На основании этого впервые была разработана прогностическая модель оценки гепатотоксичности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты представленной научной работы, выводы и практические рекомендации могут использоваться в реальной клинической практике. На основе полученных результатов возможен персонализированный подбор противовирусной терапии COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования.

Результаты, полученные в исследовании Темирбулатова И.И., являются серьезным вкладом в изучение проблемы безопасности терапии COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Темирбулатова Ильяса Ильдаровича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные результаты в том числе: 1 публикация в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и включенных в международную базу SCOPUS; 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, включенных в международную базу SCOPUS. Результаты были доложены на российских и международных конференциях.

Оценка содержания диссертации

Работа Темирбулатова И.И. изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, 3 приложений. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 107 таблицами (в т.ч. 81 таблица в приложениях). Список литературы включает 139 источников, в т.ч. 18 отечественных и 121 иностранный источник.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и четыре задач. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор осветил современное состояние проблемы безопасности этиотропной терапии COVID-19, а также возможные подходы к персонализации терапии. В полной мере автор раскрывает состояние вопросов, касающихся особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ремдесивира и фавипиравира

Вторая глава описывает материалы и методы научной работы, критерии включения/исключения, понятно проиллюстрирован дизайн исследования. Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество участников исследования достаточно для статистической обработки материала.

В главе, посвященной собственным результатам исследования, вначале приводятся результаты компьютерного моделирования, которое было проведено для поиска дополнительных ферментов метаболизма изучаемых препаратов. Для ремдесивира подтверждена роль CYP3A4. Для фавипиравира впервые показана возможна роль фермента CYP1A2.

Далее в клинической части проведен ассоциативный анализ изучаемых генов с безопасностью терапии ремдесивиром и фавипиравиром. Выявлены ассоциации носительства вариантам генов *CES1* (rs2307240), *CES2* (rs11075646) *CYP3A4*22* (rs35599367) и гепатотоксичностью терапии у пациентов, получавших ремдесивир. Также в приложении к данному разделу детально представлен анализ структуры сопутствующих заболеваний, назначенной медикаментозной терапии пациентов, находящихся на стационарном лечении.

В следующем разделе автором проводился анализ негенетических факторов также ассоциированных с безопасностью терапии ремдесивиром. Выявлено, что наличие ожирения, применение препаратов из групп ингибиторов янус-киназ и блокаторов рецептора интерлейкина-6 также ассоциированы с повышением уровня печеночных ферментов. Еще одним маркером гепатотоксичности, выявленным автором, являются высокие уровни ферритина и D-димера до терапии.

Обобщая полученные данные, в следующем разделе автор строит многофакторную модель, которая включает все факторы выявленные при однофакторном анализе. В результате определяются два независимых предиктора повышения печеночных ферментов – носительство генотипа GG по полиморфизму rs8192935 гена *CES1* и генотипа GA полиморфизма *CYP3A5*3*.

Следующий раздел диссертации посвящён поиску генетических факторов, ассоциированных с безопасностью терапии фавипиравиром. В результате автором не было выявлено клинически значимых ассоциаций носительства различных вариантов генов *AOX1* и *CYP1A2* с безопасностью терапии фавипиравира

Результаты логично иллюстрирована таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов. Необходимо отметить логичное, осмысленное и последовательное изложение результатов работы.

Следующий раздел посвящен обсуждению полученных результатов, в которой автором приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов. Изложение обладает целостностью и завершенностью.

Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации. Отмечается завершенность исследования, достижение цели и решение задач в полном объеме на достаточно высоком научно-методическом уровне.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения.

Принципиальных критических замечаний к работе нет.

В плане научной дискуссии, хотелось бы задать автору следующий вопрос:

Чем руководствовались врачи при выборе конкретного противовирусного препарата (кому назначить фавипиравир, а кому ремдесивир)?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Темирбулатова Ильяса Ильдаровича «Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования», является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – разработан подход к

прогнозированию безопасности этиотропной фармакотерапии на основе результатов фармакогенетического тестирования имеющей существенное значение для клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Темирбулатова Ильяса Ильдаровича полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Темирбулатов Ильяс Ильдарович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Оппонент

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры клинической
фармакологии и пропедевтики внутренних
болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Лазарева Н.Б.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Лазаревой Натальи Борисовны
заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)
д.м.н., профессор



Воскресенская О.Н.

« 11 » ноября 2024 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

адрес электронный почты: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru.