

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов имени Патриса Лумумбы» Зырянова Сергея Кенсариновича 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

Пандемия COVID-19 поставила перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам с новым заболеванием. Это привело к использованию в начале пандемии препаратов, изначально разработанных для других заболеваний. Ремдесивир и фавипиравир – противовирусные препараты, относящиеся к этой группе. Оба препарата использовались в начале пандемии и до сих пор входят актуальные версии клинических рекомендаций по лечению коронвирусной инфекции.

Широкая распространенность лекарственного поражения печени при терапии ремдесивиром и фавипиравиром указывает на необходимость изучения безопасности этих препаратов, а также разработку методов персонализированного подхода при их назначении пациентам. Одним из путей персонализации терапии может быть использование фармакогенетического подхода

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Темирбулатова Ильяса Ильдаровича не вызывает сомнений при тщательном ознакомлении с материалами и методами проведенного исследования. Изложенные в диссертации выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе

современной научной литературы, достаточном объёме клинического материала (137 пациентов, получавших ремдесивир и 87 пациентов, получавших фавипиравир), а также использованием в работе современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования, тщательным статистическим анализом, включая методики математического моделирования.

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, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на результатах, полученных в ходе проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Темирбулатова Ильяса Ильдаровича логичны, обоснованы и четко сформулированы, имеют научно-практическое значение. Автор непосредственно участвовал во всех проведенных исследованиях на каждом этапе работы.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Выполненное исследование состояло из двух этапов. Первый этап: отбор генов кандидатов, в том числе методом компьютерного моделирования. Второй этап: клиническое ретроспективное исследование безопасности этиотропной терапии COVID-19 в зависимости от носительства различных полиморфизмов генов-кандидатов. Выводы и практические рекомендации корректны и логичны, направлены на достижение поставленной цели исследования — разработать подход к прогнозированию безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе

результатов фармакогенетического тестирования.

Проведённый комплексный подход исследования, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Темирбулатова И. И., выверенная статистическая обработка данных с использованием адекватных методов, выполненных с помощью программ IBM SPSS Statistics 22.0 и программе StatTech v. 4.0.2, позволяют с уверенностью судить о качестве проведенного исследования.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые проведено исследование по оценке влияния фармакогенетических маркеров на безопасность терапии COVID-19 препаратами ремдесивир и фавипиравир. В диссертационной работе Темирбулатова Ильяса Ильдаровича впервые построена прогностическая модель оценки гепатотоксичности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Обнаруженные ассоциации полиморфизмов генов *CES1* и *CYP3A5* с развитием гепатотоксичности при терапии ремдесивиром позволяют прогнозировать развитие нежелательных реакций, тем самым увеличивая безопасность терапии COVID-19.

Выявленные Темирбулатовым И.И. клинические и фармакогенетические предикторы развития гепатотоксичности при терапии ремдесивиром и фавипиравиром позволят стать основой для дальнейших фармакогенетических исследований других препаратов, применяемыми для терапии COVID-19.

Проведённое Темирбулатовым И.И. исследование определяет полученные результаты в качестве значимых для науки и практики, и раскрывают новые перспективы персонализации 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), согласно областям исследования, в частности направлениям 1, 9, 1, 16, 18, 20.

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

Диссертационная 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 обоснована актуальность темы, представлены цель и задачи, отражена научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава представляет собой литературный обзор отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертационного исследования, в котором дана оценка медицинской проблеме безопасности этиотропной терапии COVID-19. Даны клинико-фармакологические характеристики препаратов ремдесивир и фавипиравир. Отмечена роль ферментов, гены которых имеют полиморфные варианты, для которых показано значимое влияние на метаболизм препаратов-субстратов.

Вторая глава диссертации «Материалы и методы исследования», подробно и четко отражает материалы и методы, в которой описаны общая структура исследования, критерии включения и невключения в клиническую часть исследования, подробно разъяснены использованные методики исследования, его этапы, методы статистической обработки материала.

Представленный дизайн исследования определяет методы, способствующие достижению поставленной цели, которые соответствуют современным критериям и включают метод компьютерного моделирования, клинические и лабораторные методы, современную методику генотипирования. Для обработки полученных данных использованы статистические методики, обеспечивающие достоверность проведённых расчётов, полученных результатов и выводов. Кроме методов описательной статистики для оценки параметрических и непараметрических данных использовались и более сложные статистические методы, например, логистический регрессионный анализ для построения прогностической модели.

В третьей главе описаны полученные результаты и представлено их обсуждение.

В параграфе 3.1 приводятся результаты компьютерного моделирования в программе PASS 2022. В результате анализа химической формулы лекарственных препаратов и обучающей выборки данной

программы определены ферменты системы цитхромов, наиболее вероятно метаболизирующие ремдесивир и фавипиравир.

В параграфе 3.2 описаны результаты клинического фармакогенетического исследования ассоциации безопасности при терапии ремдесивиром с носительством полиморфизмов *CES1* (rs2244613, rs2244614, rs8192950, rs8192935, rs2307240), *CES2* (rs11075646), *CYP3A4**22 (rs35599367), *CYP3A5**2 (rs776746). Выявлены ассоциации между носительством гомозиготных полиморфных вариантов rs2244614, rs8192950, rs8192935 гена *CES1* и генотипа GA полиморфизма *CYP3A5**3 (rs776746) с гепатотоксичностью при терапии ремдесивиром.

Также описано влияние негенетических факторов также ассоциированных с кратным увеличением печеночных ферментов (наличие ожирения, применение препаратов из групп ингибиторов янус-киназ и блокаторов рецептора интерлейкина-6, а также более высокие значения ферритина и D-димера до начала лечения)

Генетические и негенетические факторы ассоциированные с безопасностью терапии ремдесивиром были включены в логистическую регрессию. В результате последовательного исключения были выявлены два независимых предиктора, ассоциированных с кратным повышением печеночных ферментов при терапии ремдесивиром: носительство генотипа GG по полиморфизму rs8192935 гена *CES1* и генотипа GA полиморфизма *CYP3A5**3.

В параграфе 3.3 приводятся результаты клинического фармакогенетического исследования фавипиравира. Автором не было найдено клинически значимых ассоциаций между носительством вариантов генов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) с риском развития нежелательных реакций при терапии фавипиравиром.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Объем

исследования достаточен. Практические рекомендации следуют из полученных результатов, конкретны и понятны. В диссертации присутствует достаточное количество иллюстративного материала — таблиц и рисунков, что обеспечивает более полное восприятие результатов исследования.

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.

Анализ представленных результатов свидетельствует о том, что поставленная цель достигнута, задачи исследования решены.

Замечания по диссертационной работе

Работа, в целом, производит положительное впечатление, написана хорошим литературным языком. Критических замечаний по работе нет.

Для поддержания научной дискуссии к диссертанту имеется вопрос:

Почему для определения гепатотоксичности изучаемых препаратов вы использовали повышение ферментов именно в 2-3 раза выше нормы?

Заключение

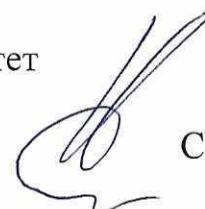
Диссертационная работа Темирбулатова Ильяса Ильдаровича «Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной и самостоятельно выполненной научно — квалификационной работой, в которой на основании выполненных

автором исследований разработаны важные теоретические и практические положения. Их совокупность следует расценивать как решение одной из актуальных научных задач клинической медицины — разработке подхода к прогнозированию безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования.

По актуальности выполненного исследования, примененному комплексу методов, объёму материала, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Темирбулатова Ильяса Ильдаровича соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Оппонент

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
доктор медицинских наук, профессор



С. К. Зырянов

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зырянова Сергея Кенсариновича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
кандидат фармацевтических наук, оппонент



Т.В. Максимова

«18» ноября 2024 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет Дружбы Народов имени Патриса Лумумбы» 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. Тел.: +7 (499) 936-87-87 E-mail: informationfirudn.ru