

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.03

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06 декабря 2022г., № 11

О присуждении Сошиной Марии Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход»** по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 03 октября 2022 г., протокол № 11-б диссертационным советом 21.3.054.03 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, № 2059-2541 от 21.10.2009 г.

Соискатель Сошина Мария Михайловна, 1990 года рождения, в 2013 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Сошина М.М. с сентября 2016 г. по август 2019 года являлась очным аспирантом кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Сошина Мария Михайловны 2018 по настоящее время работает врачом - офтальмологом поликлинического отделения № 2 «Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина».

Диссертация выполнена на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научные руководители:

- д.м.н., Академик РАН, профессор **Мошетова Лариса Константиновна**, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

- д.м.н., Академик РАН, профессор **Сычев Дмитрий Алексеевич**, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Оппоненты:

- д.м.н., профессор **Еричев Валерий Петрович**, руководитель научного направления ФГБНУ ВО «Научно-исследовательский института глазных болезней имени М.М. Краснова».

– Doctor of Philosophy Medical Science, к.м.н. **Загородникова Ксения Александровна**, заведующий отделом клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук Кумаром Винодом, профессором кафедры глазных болезней и утвержденным доктором медицинских наук, профессором Костиным Андреем Александровичем, Первым проректором – проректором по научной работе указала, что диссертационная работа Сошиной М.М. является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача прогнозирования безопасности терапии препаратами, содержащими 0,5% тимола малеат у пациентов с первичной

открытоугольной глаукомой с учетом клинических исследований и генетического тестирования.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации, в том числе 5 работ в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, в том числе глава в монографии «Прикладная фармакогенетика» под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. Д.А. Сычева. Все работы посвящены оптимизации терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, с использованием фармакогенетических технологий.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Сошина М.М. Полипрагмазия в офтальмологической практике/ Л.К. Мошетова, М.М. Сошина, Д.А. Сычев, К.И. Туркина, А.Е. Лопарева// Врач. - 2018. - № 29 (7). - С. 40-43. 3/0,6 с. ИФ – 0,366
2. Сошина М.М. Фармакогенетика тимолола/ Л.К. Мошетова, М.М. Сошина, Д.А. Сычев, К.И. Туркина и др.//Вестник офтальмологии. - 2019. - № 3. - С. 137-143. 6/1,5 с. ИФ – 1,018. Scopus
3. М.М. Soshina Effect of *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* polymorphisms on the safety of treatment with timolol maleate in patients with glaucoma/L.K. Moshetova, M.M. Soshina, K.I. Turkina, E.A. Grishina, Z.A. Sozaeva, A.A. Kachanova, K.A. Akmalova, D.V. Ivashchenko, M.S. Zastrozhin, V.P. Fisenko, D.A. Sychev// Drug metabolism and personalized therapy. – 2022. – <https://doi.org/10.1515/dmpt-2022-0117>. 6/0,55 с. ИФ - 3,1, Q2.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук Куроедова А.В., профессора кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Зырянова Сергея Константиновича, заведующего кафедрой общей и клинической

фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Отзыв положительный, замечаний не содержит;

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующих отраслях медицинской науки и имеющими публикации в сфере офтальмологии и клинической фармакологии, 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:

- **выявлена** частота распределения генотипов по полиморфным маркерам (*1846G>A*) и (*100 C>T*) гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой;
- **доказано** отсутствие ассоциации между эффективностью препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, и полиморфизмами (*1846G>A*) и (*100C>T*) гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой;
- **разработаны** рекомендации для прогнозирования риска развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при применении препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат;
- **установлено** отсутствие зависимости между показателями эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, у пациентов с открытоугольной глаукомой и активностью изофермента *CYP2D6*;
- **определено** отсутствие влияния полиморфизмов *1846G>A* и *100C>T* гена *CYP2D6* на активность изофермента *CYP2D6*.

Научная новизна:

- **доказано** отсутствие влияния генотипа полиморфных маркеров (*1846G>A*) и (*100C>T*) гена *CYP2D6* на эффективность препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой;
- **установлено**, что вероятность возникновения тимолол – индуцированной брадикардии и атриовентрикулярной блокады выше при наличии

полиморфизмов $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при применении препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат;

- **определено** отсутствие зависимости между показателями эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, и активностью изофермента *CYP2D6* у пациентов с открытоугольной глаукомой;
- **выявлено** отсутствие влияния полиморфизмов $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6* на активность изофермента *CYP2D6*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **показано**, что изученные связи эффективности и безопасности терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, с полиморфизмами $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6* и активностью изофермента *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой расширяют знания об антиглаукомной терапии и сферы их применения в офтальмологии и клинической фармакологии.

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

- **обоснована** важность проведения генотипирования *CYP2D6* $1846G>A$ (*rs3892097*) и $100C>T$ (*rs1065852*) перед назначением препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат с целью снижения риска развития НЛР типа А у пациентов, являющихся носителями данного полиморфизма. При выявлении гетерозиготного носительства по полиморфизмам $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6* и назначении препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, необходимо назначение консультации кардиолога;
- **установлено**, что прогнозирование эффективности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой не целесообразно проводить фармакогенетическое тестирование по полиморфизмам $1846G>A$ (*rs3892097*) и CT $100C>T$ (*rs1065852*) гена *CYP2D6*;
- **доказано**, что для прогнозирования эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеата, не целесообразно определение активности изофермента *CYP2D6*.

Представленные выводы и результаты диссертационного исследования включены в учебные планы циклов повышения квалификации кафедры офтальмологии и кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах клинико-генетического исследования 105 пациентов (176 глаз) с использованием современных офтальмологических, фармакогенетических и фармакокинетических методов диагностики, с обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: в проведении анализа состояния вопроса по данным современной литературы, формировании научной проблемы, которая нуждается в разрешении, обосновании степени ее разработанности, в соответствии с чем сформулированы цели, задачи исследования и методологический подход к их решению, наборе клинического материала, проведении статистической обработки и интерпретации полученных результатов. Автором сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы диссертации, подготовлены основные публикации по выполненной работе.

Опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 2 статьи в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования - Scopus. Опубликована глава в монографии «Прикладная фармакогенетика» под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. Д.А. Сычева.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной цели, соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено этапностью исследования, концептуальностью и отсутствием методологических противоречий в ходе проведенного научного исследования выполнены все

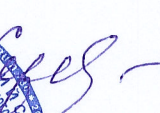
поставленные задачи, сформулированы основные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Сошиной Марии Михайловны представляет собой завершённую 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. от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

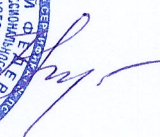
На заседании 06 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи, имеющей значение для развития офтальмологии, присудить СОШИНОЙ Марии Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 12 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (3.1.5. - 9 д.м.н., 3.3.6. - 3 д.м.н.) участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени -20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней -1.

Председатель
диссертационного совета

 Серова Наталья Константиновна

Ученый секретарь
диссертационного совета

 Карпова Елена Петровна

« 07 » декабря 2022 г.

