

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе 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).

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 11 декабря 2024г., № 17

О присуждении Темирбулатову Ильясу Ильдаровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования»** по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); принята к защите 9 октября 2024 г., протокол № 16Б диссертационным советом 21.3.054.05 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, стр. 1. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Темирбулатов Ильяс Ильдарович, 1996 года рождения, в 2019 году с отличием окончил федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет) по специальности «Лечебное дело». По окончании медицинского ВУЗа обучался в клинической ординатуре по специальности «Клиническая фармакология» (с 2019г. по 2021г.) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва. В период выполнения диссертации с 01.09.2021г. по 31.08.2024г. Темирбулатов И.И. являлся аспирантом кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

С 2023 года по настоящее время работает врачом – клиническим фармакологом ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения города Москвы»

Диссертация выполнена на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Научный консультант:

Вечорко Валерий Иванович, доктор медицинских наук (14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение, 14.01.04 – Внутренние болезни), главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», и.о. заведующего кафедрой скорой и неотложной медицинской помощи ФДПО, профессор кафедры госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского ИКМ, профессор кафедры скорой и неотложной медицинской помощи ФДПО в ФГАОУ ВО

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по совместительству.

Официальные оппоненты:

- **Зырянов Сергей Кенсаринович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;
- **Лазарева Наталья Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой клинической фармакологии, доктором медицинских наук, профессором Козловым Сергеем Николаевичем и утвержденным д.м.н., профессором, Бекезиным Владимиром Владимировичем, проректором по научной работе, указала, что диссертация Темирбулатова И.И. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно прогнозирование индивидуальных особенностей безопасности этиотропной терапии COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования, имеющей существенное значение для медицины.

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. Все работы посвящены изучению безопасности этиотропной фармакотерапии с фокусом на фармакогенетические особенности.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. **Темирбулатов, И.И.** Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 / **И.И. Темирбулатов, А.В.**

Крюков, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, А.В. Петрова, Е.П. Ткач, А.В. Шипачева, Д.А. Сычёв // Антибиотики и Химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 5-6. – С. 55-61.

2. Темирбулатов, И.И. Модель прогнозирования риска развития лекарственного поражения печени на фоне терапии ремдесивиром: наблюдательное проспективное открытое контролируемое исследование / Ю.В. Шевчук, А.В. Крюков, **И.И. Темирбулатов**, И.В. Сычев, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.А. Сычев // Фармация и фармакология. - 2023. - Т. 11, №3. - С. 228-239.

3. Темирбулатов, И.И. Оценка ассоциации полиморфизмов *CES1* (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 / **И.И. Темирбулатов**, А.В. Крюков, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Ж.А. Созаева, А.С. Жирякова, Ю.В. Шевчук, В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.А. Сычев // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 23. – С. 304-309.

4. Темирбулатов, И.И. Влияние носительства полиморфных вариантов *CYP3A5*3* и *CYP3A4*22* на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19 / **И.И. Темирбулатов**, А.В. Крюков, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, А.С. Жирякова, Ю.В. Шевчук, В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.А. Сычев // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 7-8. – С. 45-50.

5. Темирбулатов, И.И. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы / А.В. Крюков, А.С. Жирякова, Ю.В. Шевчук, А.В. Матвеев, В.И. Вечорко, О.В. Аверков, С.В. Глаголев, **И.И. Темирбулатов**, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, Д.А. Сычев // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 326-344.

6. Темирбулатов, И.И. Фармакогенетика противовирусных средств для лечения COVID-19: перспективы для клинической практики / **И.И. Темирбулатов**, А.В. Крюков, Д.А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 1. – С. 38-41.

В опубликованных работах приводятся основные результаты научного исследования. Недостоверных сведений об опубликованных работах в диссертации не содержится.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., профессора Батищевой Галины Александровны, заведующего кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от д.м.н., доцента Чуланова Владимира Петровича, заместителя директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, главного внештатного специалиста по инфекционным заболеваниям Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Согласно отзывам, диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к содержанию и оформлению автореферата, отражающего результаты диссертационного исследования, нет. Критические замечания в отзывах также отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере клинической фармакологии и инфекционных болезней / COVID-19, 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:

- **разработана** прогностическая модель оценки гепатотоксичности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования;
- **предложено** проведение фармакогенетического тестирования для определения полиморфизмов *CES1* и *CYP3A5* с целью персонализированного подбора противовирусных препаратов для лечения COVID-19;

– **доказано** отсутствие связи между носительством полиморфизмов *AOX1* и *CYP1A2* и нежелательными реакциями при терапии фавипиравиром.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **расширены** представления о ферментах, участвующих в метаболизме ремдесивира и фавипиравира по данным компьютерного моделирования;
- **изложены** научные представления о влиянии носительства фармакогенетических маркеров на параметры безопасности терапии ремдесивиром и фавипиравиром;
- **расширены** представления о вкладе фармакогенетических факторов в прогнозирование безопасности этиотропной терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов;
- **изучены** генетические и негенетические факторы, влияющие на риск развития нежелательных реакций при терапии ремдесивиром и фавипиравиром;
- **применительно к проблематике диссертации результативно использованы** как традиционные базовые методы клиничко-лабораторного обследования, так и современные методы фармакогенетического тестирования, определения полиморфных вариантов генов, а также метод компьютерного моделирования;
- **доказана** взаимосвязь носительства генотипа GG по полиморфизму rs8192935 гена *CES1* и генотипа GA полиморфизма *CYP3A5**3 с повышенным риском гепатотоксичности, которая проявлялась в виде кратного повышения ферментативной активности АЛТ и АСТ, при терапии ремдесивиром.

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

- **разработаны и внедрены в практику** новые подходы к персонализации противовирусной терапии COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования;
- **определена** целесообразность фармакогенетического тестирования пациентам с COVID-19 для прогнозирования гепатотоксичности при использовании ремдесивира;
- **представлены предложения** по дальнейшему изучению фармакогенетических особенностей препаратов, используемых для лечения новой коронавирусной

инфекции для разработки системы поддержки принятия решения при назначении терапии пациентам с COVID-19.

Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в программы циклов повышения квалификации для врачей, реализуемых на базе кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования внедрены в качестве рекомендаций для практикующих врачей в работу отделений ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах обследования 137 пациентов, получавших лечение ремдесивиром, и 87 пациентов, получавших лечение фавипиравиром;
- **теория** построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах;
- **идея** прогнозирования индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования базируется на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций;
- **использованы** корректные методы обработки и анализа материала с применением адекватного и информативного современного статистического инструментария, их оценкой и интерпретацией: для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова, для сравнения количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух

связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии.

Личный вклад соискателя 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. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные результаты в том числе: 1 публикация в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК и включенном в международную базу SCOPUS; 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, включенных в международную базу SCOPUS.

В диссертации решена актуальная научная задача по прогнозированию индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Темирбулатова Ильяса Ильдаровича «Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования» представляет собой завершенную 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. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

На заседании 11 декабря 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Темирбулатову Ильясу Ильдаровичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человека, из них докторов наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 6 участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Годков Михаил Андреевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор



Меньшикова Лариса Ивановна

«11» декабря 2024 г.