

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Савельевой Марины Ивановны на диссертацию Степановой Натальи Александровны «Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания», представленную к официальной защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

### Актуальность темы диссертации

Туберкулёз – распространенное инфекционное заболевание. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) треть населения земного шара инфицировано микобактериями туберкулеза. Ежегодно заболевают туберкулезом 10 млн. человек, умирают от туберкулеза 1,2 млн. человек. Серьезным препятствием на пути ликвидации туберкулеза являются две проблемы - туберкулез с множественной и широкой устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам и безопасность специфической терапии.

Диссертационное исследование Н.А. Степановой посвящено решению проблемы эффективности и безопасности лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания (частота нежелательных побочных реакций, отсутствие современных возможностей прогнозирования их возникновения, генетические предпосылки влияющие на индивидуальный ответ на противотуберкулезные препараты). Данная проблема остро стоит перед фтизиатрами, клиническими фармакологами не только в Российской Федерации, но и в других странах мира. Актуальность исследования подтверждает высокая частота нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

В нашей стране, а также за ее пределами, не проводились исследования, направленные на комплексное решение проблемы совершенствования фармакотерапии туберкулеза органов на основе изучения

фармако-, иммуногенетических особенностей каждого пациента. Выполненные ранее научно-исследовательские работы связаны в основном с изучением отдельных иммунологических, генетических и/или клинических особенностей течения туберкулеза, включая характерные черты фармакорезистентных форм, в которых недостаточно освещены вопросы пошагового проведения лечебной специализированной и индивидуализированной фтизиатрической помощи, что определяет недостаточную разработанность выбранной темы, делая ее областью интереса фтизиатрии.

Существующие современные клинические рекомендации, посвященные фармакотерапии туберкулеза органов дыхания, определяют стратегию комплексного назначения препаратов, к сожалению, создают значительный риск возникновения неблагоприятных побочных реакций. Настоящее диссертационное исследование изучает не только частоту нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, но и характер, обратимость побочного эффекта, возможности адекватной замены препарата.

Выявление и регистрация осложнений химиотерапии туберкулеза является важным фактором обеспечения безопасности применения противотуберкулезных препаратов, поэтому внедрение персонализированных подходов терапии имеет важное практическое значение.

**Целью исследования** Н.А. Степановой явилось выявление клинико-генетических особенностей туберкулеза легких на основании изучения генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа для совершенствования тактики лечения.

Выбранное автором направление диссертационного исследования имеет значение не только для Астраханской области, но и для других регионов России, поскольку дает информацию о безопасности клинического применения основных противотуберкулезных препаратов.

Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы с учетом решения проблемы персонификации в оценке

эффективности и безопасности специфической терапии пациентов с туберкулезом органов дыхания на основе генетического и иммунологического тестирования.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Н.А. Степановой представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов определяется достаточным объемом материалов исследования (346, из них полиморфизм генов биотрансформации (*NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*) изучался у 176 больных, у 64 пациентов проведено изучение полиморфизма генов иммунного ответа *HLA – DRB 1*, *HLA – DQB 1*, *HLA – DQA 1* и у 106 больных туберкулезом органов дыхания изучалась концентрация про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО,  $\gamma$ -ИНФ и ИЛ-10) на разных этапах специфической терапии), широким набором применяемых методов, включая фармако-, иммуногенетическое тестирование, проведенных на сертифицированном оборудовании, тщательностью качественного и количественного анализа, применением современных методов статистической обработки информации и подтверждением клиническими примерами.

### **Степень научной новизны исследования**

В ходе диссертационной работы Н.А. Степановой на основании изучения фармакогенетических, клинических особенностей пациентов с туберкулезом органов дыхания, автором выявлена взаимосвязь полиморфизма гена *NAT2* и частотой нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, а также полиморфизмом генов *GSTM1* и *GSTT1* и степенью выраженности клинической симптоматики туберкулезного процесса.

В результате изучения больных туберкулезом легких, проживающих в Астраханском регионе обнаружена высокая частота встречаемости (69%) полиморфных вариантов генов биотрансформации, предопределяющих эффективность и безопасность специфической химиотерапии.

На основании результатов, полученных автором в ходе генотипирования, установлено, что наиболее неблагоприятным маркером тяжелого течения туберкулеза органов дыхания является одновременная делеция генов *GSTM1*, *GSTT1*, что встречалось у 7% пациентов.

Существенным вкладом автора в определение характера индивидуальной переносимости противотуберкулезных препаратов являются полученные в результате диссертационного исследования сведения по фармакогенетическому тестированию, что позволило определить высокую эффективность лечения и удовлетворительную переносимость специфической терапии у пациентов с гомозиготным генотипами *GSTM1* и *GSTT1*. Впервые было установлено, что при делеции одного или одновременно двух генов *GSTM1* и *GSTT1* и при носительстве медленного аллеля *NAT2* частота нежелательных побочных реакций достигает 80%.

Выполненное комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование пациентов, страдающих туберкулезом органов дыхания, позволило впервые разработать и клинически апробировать подходы персонализированного лечения, позволяющие повысить эффективность терапии и уменьшить количество нежелательных побочных реакций.

### **Значимость для науки и практики**

Диссертация Степановой Н.А. имеет большую научную и практическую ценность. Научная значимость работы заключается в оценке распространенности полиморфных генотипов *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* у пациентов, страдающих туберкулёзом органов дыхания жителей Астраханской области, с анализом особенностей клинического течения туберкулёза лёгких в зависимости от генетического полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *DRB1*. Исследована концентрация цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИНФ и ИЛ-10) у больных туберкулёзом легких в зависимости от генетического полиморфизма генов иммунного ответа *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*. Оценена эффективность и безопасность специфической химиотерапии туберкулёза легких в зависимости от генетического полиморфизма генов биотрансформации

противотуберкулезных лекарственных средств, иммунного ответа у пациентов Астраханского региона. Практическая значимость работы тесно связана с теоретической составляющей. Разработаны и персонализированы клинико-генетические подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания. Использование во фтизиатрии определения генотипа скорости метаболизма противотуберкулезных препаратов позволит своевременно корректировать химиотерапию, в частности дозировку, сроки терапии и проведение профилактики побочных эффектов специфических лекарственных средств, что поможет повысить эффективность и безопасность лечения данной категории больных. Установление ассоциации гена иммунного ответа с цитокинами позволит прогнозировать течение и исходы специфического процесса.

Практическую ценность представляет внедрение результатов работы в деятельность амбулаторных отделений и стационаров ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер». Так «Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких» (Патент РФ № 2591615) и «Способ оценки степени выраженности интоксикационного синдрома» используются в учебном процессе кафедр ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России при преподавании дисциплин у студентов 3-4-6 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов.

Диссертационная работа Н.А. Степановой поддержана грантом Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых докторов наук на выполнение научного исследования «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе». – МД – 6325.2015.7.

Диссертация Н.А. Степановой охватывает основные вопросы научной проблемы персонификации эффективности и безопасности химиотерапии туберкулеза легких и соответствуют критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами, а также наличием последовательной

этапности исследований и актуальностью изучаемого вопроса; содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

### **Структура и основное содержание диссертации**

Материалы диссертации изложены на 317 страницах машинописного текста и состоят из введения, 4 глав, включающих литературный обзор, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций и указателя используемой литературы. Работа иллюстрирована 83 таблицами и 49 рисунками. Список литературы включает 380 отечественных и 193 иностранных источников.

Структура диссертации традиционна. Введение аргументировано, содержит обоснование актуальности исследования, указана степень разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

В обзоре литературы автор подробно описывает современные представления о эпидемической ситуации туберкулезной инфекции в Российской Федерации и Астраханской области в настоящее время, о влиянии носительства полиморфных аллелей генов на формирование индивидуального ответа на специфическую химиотерапию, о генетическом полиморфизме генов иммунного ответа системы *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB*, о факторах, влияющих на эффективность специфической химиотерапии туберкулеза легких на современном этапе, выделяя малоизученные аспекты и спорные вопросы.

Во второй главе представлен дизайн исследования, подробно описаны методы общеклинического, фармакогенетического исследования, лабораторной диагностики. Исследование выполнялось в 5 этапов: 1) Анализ результатов фундаментальных и поисковых исследований отечественных и зарубежных ученых авторов и составление аналитического литературного обзора. 2) Генотипирование: изучение полиморфизма генов *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*. 3) Разработка и выбор направлений исследования: определение цели, задач, практической значимости. 4) Выявление ассоциативных связей (полиморфизм *NAT2* и частота НПП на ПТП; полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* и степень

выраженности клинической симптоматики туберкулезного процесса; *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИНФ и ИЛ-10) с особенностями течения заболевания). 5) Разработка персонализированных клинико-генетических подходов к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания и оценки их клинической эффективности. Для достижения поставленной цели и решения задач использован современный комплекс наукоемких методов исследования: эпидемиологический, клинический, молекулярно-генетический, лабораторный, аналитический, экспертный и статистический (программы Microsoft Excel для Windows 10 Pro).

В третьей главе подробно представлены результаты собственных исследований с указанием особенностей клинического течения, рентгенологической картины туберкулеза органов дыхания, частоты и структуры нежелательных побочных реакций на химиопрепараты.

Четвертая глава посвящена вопросам эффективности специфической химиотерапии туберкулеза органов дыхания в зависимости от генетического полиморфизма генов системы биотрансформации (*NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*), от генетического полиморфизма гена иммунного ответа *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и варибельности цитокиновой активности, разработке персонализированных клинико-генетических подходов к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания и их клинической апробации. Работа иллюстрирована 22-мя клиническими наблюдениями.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам. Автореферат отражает содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 43 работах, из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 7 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science. Получено 2 Патента РФ на изобретение.

**Личный вклад** автора отражен на всех этапах диссертационного исследования, начиная с планирования исследования, аналитического обзора современной научной литературы, проведения информационно-патентного поиска; составления дизайна исследования, разработки электронной картотеки, организации и сбора клинических данных, а также биологических образцов, комплексного анализа, статистической обработки и оформления результатов диссертационного исследования.

Автореферат и текст диссертационной работы Н.А. Степановой соответствуют требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 к их оформлению.

В целом анализ диссертационной работы Н.А. Степановой свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора, как ученого и клинициста, и надёжности научно-методических подходов для доказательства положений, выносимых на защиту, и выводов.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **Заключение**


Диссертация Степановой Натальи Александровны на тему «Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания», является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение новой актуальной проблемы персонализированного подхода к оценке эффективности и безопасности специфической терапии пациентов с туберкулезом органов дыхания на основе фармако-, иммуногенетического тестирования, что имеет важное народно-хозяйственное значение для медицинской науки, в частности для фтизиатрии и фармакологии, клинической фармакологии.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования диссертационная работа Степановой Натальи Александровны на тему «Персонализированные



подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания» полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, доцент  
по специальности  
14.03.06 - Фармакология,  
клиническая фармакология



Савельева Марина Ивановна

Индекс, адрес: 117574, г. Москва, проезд Одоевского, 3-5-557  
Email: [marinasavelyeva@mail.ru](mailto:marinasavelyeva@mail.ru)  
Тел.: +7 (916) 086-1950

Подпись д.м.н., доцента М.И. Савельевой удостоверяю:



4.05.22.

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать девятое апреля две тысячи двадцать второго года

Я, Лазарева Наира Робертовна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Приваловой Галины Петровны, свидетельствую подлинность подписи Савельевой Марины Ивановны.

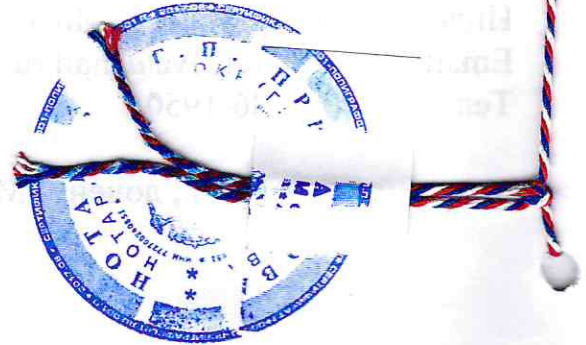
Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/460-н/77-2022-6-951

Уплачено за совершение нотариального действия: 1300 руб. 00 коп.

Н.Р.Лазарева



Пронумеровано, прошнуровано и  
скреплено печатью нотариуса  
г. Москвы

ВРИО нотариуса

9 лист