

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Степановой Натальи Александровны «Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания», представленной к защите в Диссертационный совет 24.1.264.01, созданного на базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям:

3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы

Несмотря на достигнутые успехи по снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза за последние годы в России сохраняется напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу. Среди актуальных проблем отечественной фтизиатрии важное место занимают проблемы роста числа больных с лекарственно-устойчивыми формами возбудителя туберкулеза, увеличения числа нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. В этой связи исследование Н.А. Степановой, направленное на выявление клинико-генетических особенностей туберкулеза легких на основании изучения генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа для совершенствования тактики лечения, является актуальным.

Цель работы соответствует теме исследования, а сформулированные задачи отражают основные направления исследования.

Результатом выполнения поставленных задач явилась оценка эффективности и безопасности специфической химиотерапии туберкулёза легких в зависимости от генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа противотуберкулезных лекарственных средств у пациентов Астраханского региона. Автором проведен анализ данных анамнеза, клинических, иммунологических, генетических, рентгенологических методов 346 пациентов, больных туберкулезом органов дыхания. Полученные результаты и сделанные выводы основаны на статистически значимом материале. Также автором были

разработаны персонализированные клинико-генетические подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания и оценена их клиническая эффективность. Всё это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автореферат объёмом 42 страниц машинописного текста написан в классическом стиле, состоит из общей характеристики работы, содержания работы, характеризующего пациентов и методы исследования, результаты применения предлагаемых технологий, выводов, практических рекомендаций, списка опубликованных работ по теме диссертации и списка сокращений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, производит впечатление целостности всей работы.

Научная новизна и практическая ценность

При исследовании иммуно-генетических особенностей пациентов с туберкулезом органов дыхания выявлена взаимосвязь полиморфизма гена NAT2 и частотой нежелательных побочных реакций на ПТП; полиморфизмом генов GSTM1 и GSTT1 и степенью выраженности клинической симптоматики туберкулезного процесса; генов иммунного ответа локусов HLA – DRB 1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ФНО-а, γ -ИНФ и ИЛ-10) с особенностями течения заболевания. Проведена оценка эффективности и безопасности специфической химиотерапии туберкулёза легких в зависимости от генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа противотуберкулезных лекарственных средств у пациентов Астраханского региона. Разработанные клинико-генетические подходы фармакотерапии позволили персонализировать тактику лечения туберкулеза органов дыхания, повышая ее эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оценена распространенность полиморфных генотипов NAT2, GSTM1, GSTT1, HLADRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 у пациентов, страдающих

туберкулёзом органов дыхания – жителей Астраханской области. Проведен сравнительный анализ особенностей клинического течения туберкулёза лёгких в зависимости от генетического полиморфизма генов GSTM1, GSTT1, DRB1. Исследована концентрация цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО- α , γ -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. 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, уменьшить затраты государства на их выявление и устранение НПР. Установление ассоциации гена иммунного ответа с цитокинами позволит прогнозировать течение и исходы специфического процесса.

Статистический анализ проведен с использованием современных методов медицинской статистики. 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).

Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные данные, они четко аргументированы, основаны на полученных статистически значимых результатах и подтверждаются достоверностью выводов.

По результатам исследования **опубликованы** в 43 работы, 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. Результаты исследования доложены на более чем 30 конференциях различного уровня.

Результаты выполненной работы **внедрены** в работу амбулаторных отделений и стационаров ГБУЗ Астраханской области «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер» и 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.

Заключение

Диссертация Степановой Натальи Александровны «Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение научной и практической проблемы: выявление клинико-генетических особенностей туберкулеза легких на основании изучения генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа для совершенствования тактики лечения, что имеет важное значение для медицинской науки, фтизиатрии и фармакология, клиническая фармакология в частности.

По актуальности, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов диссертационная работа Степановой Н.А. полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции

Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г № 1168, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Степанова Наталья Александровна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО «Тверской государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
д.м.н., доцент

Асеев Александр Владимирович

Подпись д.м.н., доцента Асеева А.В. заверяю:



Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 170100, РФ, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, Тверской медицинский университет, кафедра фтизиатрии.
Телефон: раб. 8(4822)444101, Моб. 8-910-648-52-05,
Электронная почта: aseev-alex@mail.ru



03.06.2022г.