

Заключение диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени доктора наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 21 июня 2022 г., протокол № 21.

О присуждении Степановой Наталье Александровне, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания» по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принята к защите 14 марта 2022 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки РФ № 561/нк от 03 июня 2021г. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки РФ от 24.02.2021 г. № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный № 62998).

Соискатель Степанова Наталья Александровна, 7 марта 1977 года рождения. Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Клинико – рентгенологические особенности течения туберкулёза лёгких, вызванного лекарственно – устойчивыми штаммами M. TUBERCULOSIS» защитила в 2011 г. в диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», работает заведующий отделением для больных туберкулёзом органов дыхания с бактериовыделением и по совместительству - ассистент кафедры

фармакологии Астраханского государственного медицинского университета.

Диссертация выполнена на кафедре фтизиатрии Астраханского государственного медицинского университета Минздрава России.

Научные консультанты:

Стрельцова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, доцент, Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, профессор.

Официальные оппоненты:

Мякишева Татьяна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Смоленский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии;

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра туберкулёза, заведующий кафедрой;

Савельева Марина Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, независимый эксперт, на момент составления отзыва не трудоустроена,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, город Воронеж, в своём положительном заключении, подписанном заведующей кафедрой фтизиатрии, д.м.н., доцентом Великой Ольгой Викторовной, указала, что научная новизна диссертационного исследования соискателя не вызывает сомнений. Автором впервые проведена оценка эффективности и безопасности специфической химиотерапии туберкулёза лёгких в зависимости от генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа противотуберкулёзных лекарственных средств у пациентов Астраханского

региона. Разработанные автором клинико-генетические подходы фармакотерапии позволили персонализировать тактику лечения туберкулёза органов дыхания, повышая её эффективность и уменьшая количество нежелательных побочных реакций.

Научная новизна исследования подтверждена патентом.

Ведущая организация отмечает, что предложенные автором рекомендации могут быть использованы в практической деятельности врачей фтизиатров профильных учреждений здравоохранения, что позволит существенно повысить эффективность и безопасность лечения больных туберкулёзом, путём своевременной коррекции химиотерапии и профилактики нежелательных эффектов специфических лекарственных средств. Результаты работы могут быть использованы в учебном процессе со студентами старших курсов учебных ВУЗов.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет, вопросов к соискателю нет. По построению, объёму, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует критериям ВАК.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа 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 для научных специальностей 3.1.26. Фтизиатрия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к докторским

диссертациям по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а её автор заслуживает присвоения искомой учёной степени доктора медицинских наук.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации обсужден и одобрен на заседании кафедры фтизиатрии Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко, протокол №10 от 18.05.2022.

Соискатель имеет 84 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации - 43, из них 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. Основные положения диссертации доложены на более чем 24 научно-практических конференциях и конгрессах. Общий объём публикаций составил 219 страниц (128,11 усл.печ.листов) и содержит 96% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению эффективности специфической химиотерапии туберкулёза 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, частоты встречаемости полиморфных вариантов генов биотрансформации *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, у больных туберкулёзом органов дыхания, проживающих в Астраханском регионе. Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулёз и болезни легких. - 2016. - № 5. - С. 42-45.

2. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз // Журнал Инфектологии. - 2017. - № 9. - С. 13-16.
3. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М. Особенности рентгенологической картины туберкулеза органов дыхания при полиморфизме гена HLA-DRB1 в зависимости от концентрации про- и противовоспалительных цитокинов // Пермский медицинский журнал, 2018; 35(2): 11-18.
4. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Чернышова А.Х., Кантемирова Б.И., Алиева З.Г. Перспективы фармакогенетического тестирования для разработки алгоритмов персонализированного лечения туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе // Антибиотики и химиотерапия. - 2015. - Т.60, №9 - 10. - С. 29-32.
5. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции при лечении по 2 режиму химиотерапии больных туберкулёзом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - № 6. - С. 145-146.
6. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Полиморфизм гена N-ацетилтрансферазы (NAT2) у пациентов с туберкулезом органов дыхания // Медицинский альманах. - 2016. - №3. - С. 118-120.
7. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Клинико-рентгенологическая характеристика больных туберкулёзом лёгких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы M.tuberculosis // Астраханский медицинский журнал. - 2010. - Т5, №3. - С. 101-104.
8. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Распространенность лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких в Астраханской области // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2011. - № 5. - С. 178-179.
9. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, вызванного лекарственно-устойчивыми

- штаммами *M. tuberculosis*//Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т6, №3. - С. 203-205.
- 10.Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А., Кобзева Н.Т. Новый кожный тест Диаскинтест в работе участкового фтизиатра // Астраханский медицинский журнал. - 2012. - Т7, №1. - С. 90-93.
 - 11.Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Диаскинтест® в дифференциальной диагностике первичного инфицирования микобактериями туберкулеза и поствакцинальной аллергии у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2013. - № 6. - С. 87-88.
 - 12.Рыжкова, О.А., Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А. Частота встречаемости аллергических побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулёзом лёгких // Аллергология и иммунология. - 2013. - Т14, № 3. - С. 45-46.
 - 13.Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Курамшин Д.А., Вирина Е.Б. Приверженность к лечению у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Астраханский медицинский журнал. - 2013. - Т, №3. - С. 130-132.
 - 14.Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулёзные препараты у впервые выявленных больных туберкулёзом легких // Астраханский медицинский журнал. - 2014. - Т, № 4. - С. 66-71.
 - 15.Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И., Жидовинов Д.А., Курамшин Д.А. Полиморфизм генов системы глутатионтрансфераз и выраженность интоксикационного синдрома больных туберкулезом легких // ARCHIV EUROMEDICA. - 2015. - №2. - С. 21-23
 - 16.Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И., Попова Н.А. Полиморфизм гена HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Астраханском регионе // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2017. - Т.22, № 1. - С. 21-24.

17. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Определение TNF- α , IL-1 β у впервые выявленных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких в Астраханской области // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2016. - № 2. - С. 74-77.
18. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Клиникорadiологическая характеристика пациентов с почечным туберкулезом // ARCHIV EUROMEDICA. - 2018. - №1. - С. 83-85.
19. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Голубкина С.А. Способ прогнозирования развития лекарственно-устойчивого туберкулеза лёгких. Патент РФ №2434582 С1. -(2011.-№33,опубл.27.11.11.)
20. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулёза легких Патент РФ № 2591615 № 2014147541/20 (076453) от 25.11.14 г.

На диссертацию и автореферат поступили 4 отзыва:

от Шурыгина Александра Анатольевича, доктора медицинских наук, доцента – Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой;

от Асеева Александра Владимировича, доктора медицинских наук, доцента – Тверской государственный медицинский университет, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Сычева Дмитрия Алексеевича, доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, кафедра клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е.Вотчала, заведующий кафедрой, ректор;

от Багметовой Виктории Владимировны, доктора медицинских наук, доцента – Волгоградский государственный медицинский университет,

лаборатория синтеза инновационных лекарственных средств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, старший научный сотрудник.

Авторы отзывов отмечают, что диссертационное исследование Степановой Натальи Александровны является актуальным и своевременным, выполнено на высоком научно-методическом уровне, направлено на решение крупной проблемы практического здравоохранения. Автор провела комплексное клинико-генетическое обследование пациентов с туберкулёзом органов дыхания, включающее изучение аспектов фармако- и иммуногенетики, что позволило разработать и клинически апробировать алгоритмы персонализированного назначения противотуберкулёзных препаратов и повысить эффективность и безопасность химиотерапии.

Принципиальных недостатков в рецензируемом автореферате не выявлено, что позволяет дать положительную оценку диссертационной работе Степановой Натальи Александровны. Вопросов к соискателю нет.

Диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а соискатель Степанова Наталья Александровна заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция персонализированного лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания с применением новых подходов на основе результатов иммуно-генетических методов, позволившая повысить эффективность фармакотерапии данной категории больных;

предложены оригинальные научные суждения о взаимосвязи 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.

доказано, что наиболее неблагоприятным маркером тяжелого течения туберкулеза органов дыхания является одновременная делеция генов *GSTM1*, *GSTT1*; что высокая эффективность лечения и удовлетворительная переносимость специфической терапии определена у пациентам с гомозиготными генотипами *GSTM1* и *GSTT1*.

введены новые клинико-фармакологические подходы к осуществлению контроля эффективности и безопасности противотуберкулезной терапии у пациентов с наличием полиморфных генотипов *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), *HLA - DQA1* (*0501), *HLA - DQB1*(*0201); *NAT2* (гетерозигота - S2/S3; S1/S2; S3/n; S2/n; S1/S3 (медленные ацетилляторы) и гомозигота - n/n, S1/S1 (быстрые ацетилляторы)), *GSTM1*(0/0) и *GSTT1* (0/0). Так, наиболее неблагоприятным маркером тяжелого течения туберкулеза органов дыхания является одновременная делеция генов *GSTM1*, *GSTT1*, что встречалось у 7% (OR=9,12, ДИ 85%) пациентов; 04*,14*,16* аллели гена *DRB1*; 0501* аллель *DQA1*, 0201* аллель *DQB1* можно рассматривать предиктором прогрессирующего течения специфического процесса ($r > 0,7$; $p < 0,02$). У носителей трехлокусного гаплотипа, содержащего 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1*; 0501* *DQA1*, 0201* *DQB1* отмечалась низкая эффективность специфической химиотерапии, что подтверждалось данными рентгенологической симптоматики и длительно сохраняющимися высокими концентрациями провоспалительных цитокинов в сыворотке крови ($\chi^2=2,17$;

$p < 0,05$). Обнаружена корреляционная зависимость между предикторами тяжелого течения туберкулеза органов дыхания и концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Концентрация провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ 1- β превышала референсные значения в 2 и более раз у пациентов носителей 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1*; 0501* *DQA1*, 0201* аллеля *DQB1*, тогда как концентрация противовоспалительных цитокинов (ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-10) была резко снижена ($r=0,91$; $p < 0,01$).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:
доказана необходимость пересмотра подходов к лечению больных туберкулезом органов дыхания с учетом генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа; доказана прогностически неблагоприятная значимость 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1*; 0501* аллеля *DQA1*, 0201* аллеля *DQB1* в плане предикторов прогрессирующего течения специфического процесса.

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных базовых клинических, иммуно-генетических, молекулярно-генетических, других лабораторных, инструментальных, лучевых и медико-статистических методов исследования; **изложены** доказательства того, что применение разработанных персонализированных алгоритмов назначения противотуберкулезных препаратов в клинической практике с учетом фармако- и иммуногенетических особенностей больных, приводило к статистически значимому уменьшению симптомов интоксикации, чем у пациентов, получающих противотуберкулезные препараты по традиционным схемам.

раскрыты ассоциативные связи полиморфизма *NAT2* с частотой НПР на ПТП; полиморфизма *GSTM1* и *GSTT1* со степенью выраженности клинической симптоматики туберкулезного процесса; *HLA – DRB 1 HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* с концентрацией про- и противовоспалительных

цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ФНО-а, γ -ИНФ и ИЛ-10), которые статистически достоверно коррелировали с особенностями течения заболевания).

изучены генетические, иммунологические факторы риска формирования нежелательных побочных реакций на специфическую противотуберкулезную терапию.

проведена модернизация и оптимизация персонализированных алгоритмов назначения противотуберкулезных препаратов в клинической практике.

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

разработаны и внедрены новые подходы персонализированного лечения, позволяющие повысить эффективность терапии и уменьшить количество нежелательных побочных реакций

определены перспективы их использования в практике путем проведения фармакоэкономического анализа;

создана модель эффективного применения знаний о диагностике и лечении туберкулеза органов дыхания на основе генетических особенностей пациента;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты работы получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость исследований в различных условиях; проведено достаточное количество наблюдений;

теория согласуется с опубликованными клиническими данными по теме диссертации и смежным отраслям науки и построена на проверяемых данных и фактах, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе клинической практики лечения больных туберкулезом органов дыхания и обобщения мирового опыта его диагностики и лечения;

использованы литературные данные по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, а также публикации результатов клинических

исследований и метаанализов по применению модернизированных схем специфической терапии, которые сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные по персонализированному лечению пациентов с туберкулезом органов дыхания, позволяющие повысить эффективность фармакотерапии данной категории больных;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования выровненных по ключевым признакам подгрупп, с последующей обработкой с применением параметрической и не параметрической статистики и графического представления результатов;

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении клинической и научно-исследовательской работы на всех этапах процесса — от разработки идеи исследования и проектирования протоколов, разработки и заполнения баз данных, клинического обследования больных, до статистического анализа материала, обсуждения, интерпретации данных и подготовке публикаций результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальностей 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Степановой Натальи Александровны на тему «Персонализированные подходы к повышению эффективности и

безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания», представленное на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания путём применения новых персонализированных подходов к назначению противотуберкулёзных препаратов, имеющая важное значение для развития медицинской науки и фтизиатрии в частности.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Степановой Н.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (редакция от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

На заседании 21 июня 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания путём применения новых персонализированных подходов к назначению противотуберкулёзных препаратов, имеющая важное значение для развития медицинской науки, фтизиатрии и фармакологии, клинической фармакологии, в частности, присудить Степановой Наталье Александровне учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.26.

Фтизиатрия и 4 доктора наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за – 22, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета 24.1.264.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН
Эргешов Атаджан



Учёный секретарь диссертационного совета 24.1.264.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор мед. наук
Юхименко Наталья Валентиновна

21.06.2022 г.