

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-инновационной
деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

доктор медицинских наук,

заслуженный изобретатель

Российской Федерации, профессор

А.В. Будневский

2022 г.



Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Степановой Натальи Александровны «Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации с 2009 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу: заболеваемость снизилась на 46,2%, смертность уменьшилась на 65,3%. Снижение показателей в различных федеральных округах России происходит неравномерно. Заболеваемость туберкулёзом в Российской Федерации в 2021 году составила 34,1 на 100000 населения, в Астраханской области – 49,8. 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.

Эффективность лечения туберкулеза остается низкой, несмотря на снижение заболеваемости и смертности. Среди причин низкой эффективности лечебных мероприятий, наряду с лекарственной устойчивостью, рядом социальных факторов следует отметить частое формирование нежелательных побочных эффектов противотуберкулёзных препаратов. Непереносимость ПТП заставляет лечащих врачей пересматривать схемы лечения, что нередко влияет на качество этиотропной терапии, удлиняет процесс медикаментозного лечения, способствует распространению туберкулеза и несет дополнительные экономические затраты, связанные с поиском новых, более безопасных и эффективных режимов. В настоящее время благодаря развитию молекулярной генетики активно развивающимся направлением практического звена здравоохранения становится персонализированная медицина, основанная на принципах доказательности и позволяющая разработать алгоритмы индивидуального лечения больных с учетом генетической предрасположенности к формированию ответа на фармакотерапию.

Связь диссертационной работы с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном

бюджетном образовательном учреждении высшего образования МЗ РФ «Астраханский государственный медицинский университет», в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых докторов наук на выполнение научного исследования «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулёза органов дыхания в Астраханском регионе». – МД – 6325.2015.7.

Исследование выполнено по традиционному плану и состоит 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.

Целью исследования явилось выявление клинико-генетических особенностей туберкулеза легких на основании изучения генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа для совершенствования тактики лечения. Для выполнения поставленной цели было сформулировано 8 задач, свидетельствующих о последовательности и комплексности проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования научно обоснованы большим количеством клинических наблюдений и резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Теоретико-методологической базой диссертационной работы являются труды российских и зарубежных ученых, посвященные проблемам туберкулеза, нежелательных побочных явлений при лечении противотуберкулезными препаратами, определения генетического полиморфизма у пациентов больных туберкулезом. Исследование выполнялось в 5 этапов: 1. Анализ результатов фундаментальных и поисковых исследований отечественных и зарубежных ученых 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 – 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). 5. Разработка персонализированных клинико-генетических подходов к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания и оценка их клинической эффективности.

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста. Иллюстрирована 83 таблицами и 49 рисунками. Список литературы включает 380 отечественных и 193 иностранных источников.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При исследовании иммуногенетических 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. Получены новые данные: у больных

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

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 полученных автором результатов для науки и практики

Диссертация Степановой Н.А. имеет большую научную и практическую ценность. Результаты диссертационного исследования используются в работе амбулаторных отделений и стационаров ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер», в частности «Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулёза легких» (Патент РФ № 2591615), «Способ оценки степени выраженности интоксикационного синдрома» 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. Диссертация охватывает основные вопросы научной проблемы и соответствуют критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами, а также наличием последовательной схемы исследований и актуальностью изучаемого вопроса; содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

Личный вклад автора

Автором непосредственно осуществлен аналитический обзор современной научной литературы, проведен информационно-патентный

поиск; составлен дизайн исследования, выполнена разработка электронной картотеки, производился сбор клинических данных и биологических образцов, анализ, статистическая обработка и оформление результатов диссертационного исследования. Автор участвовал в клиническом обследовании пациентов, организовал проведение лабораторных и инструментальных исследований. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждена достаточным объемом данных и методов обследования, хорошо спланированным и обоснованным дизайном исследования. Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных пакетов программ, отличается глубиной и полнотой проведенной работы. Это позволило сделать правильные выводы, предложить практические рекомендации, которые полностью раскрывают поставленную цель и соответствуют задачам научного исследования.

Соответствие содержания автореферата и опубликованных работ материалам диссертации

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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут использоваться в практической деятельности врачей фтизиатров. Результаты работы внедрены в учебный

процесс со студентами 3-4-6 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов ФГБОУ ВО «Астраханского государственного медицинского университета» Минздрава России. Определение полиморфизма генов иммунного ответа HLA – DRB I HLA-DQAI, HLA-DQBI, второй фазы биотрансформации лекарственных средств (NAT2, GSTMI, GSTTI), скорости метаболизма противотуберкулезных препаратов позволит повысить эффективность и безопасность лечения больных туберкулезом путем своевременной коррекции химиотерапии: дозировки, сроков терапии и проведения профилактики нежелательных эффектов специфических лекарственных средств.

Достатки и недостатки в содержании и оформлении диссертации

По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует критериям ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертация Степановой Натальи Александровны «Персонализированные подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулёза органов дыхания», является законченной масштабной 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, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842,

предъявляемым к докторским диссертациям по специальностям - 3.1.26. Фтизиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Степановой Натальи Александровны обсужден и одобрен на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России «18» мая 2022 года, протокол № 10.

Заведующий кафедрой фтизиатрии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доцент, доктор медицинских наук О.В. Великая О.В. Великая

Подпись заведующего кафедрой фтизиатрии, д.м.н., доцента Ольги Викторовны Великой заверяю

Начальник УК С.И. Скорынин С.И. Скорынин

Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

e-mail: mail@vmedni.ru

телефон: 8(473)259-89-90

