

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
21.1.007.01 НА БАЗЕ ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 27.12.2023 № 3

О присуждении Асосковой Анастасии Валерьевне, гражданке РФ,
ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. – дерматовенерология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), принята к защите «25» октября 2023 г., протокол № 2 диссертационным советом 21.1.007.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Асоскова Анастасия Валерьевна, 1994 года рождения, в 2016 году окончила 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». С 2016 по 2018 гг. проходила обучение в ординатуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская

медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «дерматовенерология».

В период выполнения диссертационной работы с 2018 по 2021 гг. проходила обучение являлась аспирантом кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2021 года по настоящее время Асоскова А.В. является ассистентом кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Кубанов Алексей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального

образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Заславский Денис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», д.м.н., профессором Притуло Ольгой Александровной и заведующим кафедрой базисной и клинической фармакологией Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», д.м.н., профессором Фомочкиной Ириной Ивановной, и

утвержденным проректором по научной деятельности ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» д.т.н., профессором Любомирским Николаем Владимировичем указала, что по научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Асосковой А.В. полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и может быть рекомендована к публичной защите по специальностям 3.1.23 – дерматовенерология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Соискатель имеет 4 печатные работы в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в международную систему научного цитирования Scopus.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Асоскова А.В. Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза / А.В. Асоскова, Д.А. Сычев, А.А. Кубанов // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76. – № 3. – С. 254–267.
2. Кубанов А.А. Фармакогенетический подход к прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом/А.А. Кубанов, А.В. Асоскова, Д.А. Сычев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24– №2 – С. 119 – 132;
3. Галлямова Ю.А. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике/ Ю.А. Галлямова, А.В. Асоскова // Лечащий Врач. – 2021. –Т. 5 – С. 46 – 51;
4. Кубанов А.А. Влияние полиморфизма 3435 С>Т гена ABCB1 на безопасность терапии метотрексатом пациентов с псориазом./А.А.

Кубанов., А.В Асоскова, М.С. Застрожин и соавт // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. –Т. 99. – №1.– С. 25 – 33.

На автореферат поступили отзывы:

– от А.С. Колбина доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

– от В.Р. Хайрутдинова доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

– от Г.С. Аникина кандидата медицинских наук, доцента кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные отзывы отмечают диссертацию Асосковой А.В., как законченную научно-квалификационную работу, посвященную актуальной теме с высоким уровнем научной новизны и практической значимости результатов. Критических замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается соответствием требований п. 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, наличием научных работ по теме диссертационной работы за последние 5 лет.

Диссертационный совет отмечает, что на основании результатов фармакогенетического тестирования и установленных генетических факторов, влияющих на частоту возникновения и степень тяжести нежелательных реакций у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, диссертантом разработан алгоритм прогнозирования безопасности терапии метотрексатом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Диссертантом установлено, что нежелательные лекарственные реакции типа А возникают у 76% пациентов с псориазом, получающих терапию метотрексатом.

Наиболее часто у пациентов с псориазом на фоне терапии метотрексатом отмечаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (50,67%): диспепсия (44,00%), тошнота (38,67%), диарея (22,67%), боль в животе (16,00%), стоматит (4,00%), изжога (2,67%), боль в правом подреберье (5,33%), рвота (2,67%); нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (52,00%): повышенная утомляемость (32,00%), головная боль (5,33%), бессонница (13,33%), головокружение (1,33%); нефротоксичность (33,33%): повышение уровня креатинина в сыворотке крови (29,33%), протеинурия (5,33%); гепатотоксичность (29,30%): повышение уровня АЛТ в сыворотке крови (28,00%), повышение уровня АСТ в сыворотке крови (14,67%), повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови (4,00%); парестезии (1,33%), зуд (1,33%), макуло-папулезные высыпания (1,33%), одышка (1,33%).

Ассоциация полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*) и *SLCO1B1* (*rs4149056*) с псориазом не выявлена.

Диссертантом установлено, что частота и степень выраженности нежелательных реакций у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, получающих терапию метотрексатом, ассоциированы с носительством полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*) и *SLCO1B1* (*rs4149056*).

Доказано, что нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта статистически значимо чаще выявляются у носителей генотипов СТ и ТТ *ABCB1 rs1045642* ($p = 0,006$).

Установлено, что у носителей генотипов СТ и ТТ *ABCB1 rs1045642* при лечении метотрексатом статистически значимо чаще возникает диспепсия ($p = 0,008$) и боль в животе ($p = 0,016$).

Диссертантом доказано наличие статистически значимого влияния замены аллеля С на аллель Т полиморфизма *ABCB1 rs1045642* на развитие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта: OR = 8,64, 95% CI OR: 1,78 – 42,01, $p = 0,008$ (чувствительность составляет 94,7%, специфичность – 67,56), а именно тошноты: OR = 4,76, 95% CI: 0,98 – 23,13, $p = 0,05$, диспепсии: OR = 14,34, 95% CI: 1,76 – 116,57, $p = 0,013$; боли в животе: OR = 9,03, 95% CI: 1,109 – 73,5, $p = 0,04$.

Установлено, что нежелательные лекарственные реакции метотрексата со стороны центральной нервной системы возникают статистически значимо чаще у пациентов с псориазом-носителей генотипа ТТ *ABCB1 rs1045642* (чувствительность – 57,14%, специфичность – 23,4 %, OR = 4,36, 95% CI: 1,59 – 11,95, $p = 0,004$).

Диссертантом доказано, что слабость и повышенная утомляемость у пациентов с псориазом, получающих метотрексат, имеет статистически значимо большую выраженность при носительстве аллеля Т (генотипы ТС+ТТ) *ABCB1 rs1045642* ($p = 0,045$).

Диссертантом продемонстрировано отсутствие влияния полиморфизма *ABCB1 (rs4148738)* на частоту возникновения нежелательных реакций метотрексата у пациентов с псориазом.

Установлено, что гепатотоксичность статистически значимо чаще выявляется у носителей генотипа ТТ по полиморфизму *SLCO1B1 rs4149056* ($p = 0,028$).

Доказано, что носительство генотипа ТТ (*rs4149056*) гена *SLCO1B1* статистически значимо влияет на клинически значимое повышение уровня

АЛТ (OR = 4,452, 95% CI: 1.084 – 1,804, p=0,028). Чувствительность теста составляет 85,71%, специфичность – 57,41% .

Диссертантом выявлены предикторы развития токсического действия метотрексата: носительство аллеля Т *ABCB1 rs1045642* и носительство «дикого» генотипа ТТ *SLCO1B1 rs4149056*.

Значение для практики результатов исследования подтверждается тем, что:

Диссертантом разработан алгоритм прогнозирования безопасности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом метотрексат, основанный на определении носительства полиморфизмов *ABCB1 rs1045642* и *SLCO1B1 rs4149056*, и позволяющий идентифицировать пациентов, имеющих более высокий риск развития нежелательных реакций на метотрексат. Применение разработанного алгоритма обеспечит повышение безопасности терапии больных псориазом.

Значимость полученных результатов подтверждается их внедрением в практическую деятельность ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее: достаточный объем клинического материала, репрезентативный объем обследованных пациентов, высокий методический уровень работы, современные и информативные методы исследований, статистическая обработка результатов исследования дает основание считать научные положения и выводы достоверными и обоснованными.

Личный вклад соискателя состоит в анализе источников литературы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач. Диссертантом самостоятельно проведено обследование и лечение всех включенных в исследование больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, проанализированы, систематизированы и статистически обработаны

результаты клинико-лабораторных исследований, проведены анализ полученных результатов на всех этапах исследования и статистическая обработка данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертация затрагивает основные вопросы поставленной научной цели и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, концептуальности и взаимосвязи выводов. Автореферат отражает основные положения диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Асосковой Анастасии Валерьевны «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Кубанова Алексея Алексеевича и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований осуществлено решение научной задачи, заключающейся в разработке алгоритма прогнозирования безопасности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза метотрексатом с использованием фармакогенетического тестирования. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют важное значение для дерматовенерологии.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Асосковой А.В. соответствует требованиям «Положения о присуждении 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На заседании 27.12.2023 года диссертационный совет принял решение присудить Асосковой Анастасии Валерьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них докторов медицинских наук по специальности 3.1.23. – дерматовенерология участвовавших в заседании 14, по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 3, из 22 входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель диссертационного совета

д.м.н.



Плахова К.И.

Ученый секретарь

диссертационного совета

к.м.н.

Карамова А.Э.

27.12.2023 г