

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертационную работу Асосковой Анастасии Валерьевны на тему: «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)

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи. Метотрексат является высокоэффективным лекарственным средством и одним из препаратов выбора для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако, у многих пациентов на фоне лечения возникают нежелательные реакции, в связи с чем требуется тщательное мониторингирование состояния пациента и выявления потенциальных факторов риска токсичности препарата со стороны разных органов и функциональных систем. Представленная диссертационная работа посвящена прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у пациентов с псориазом на основе фармакогенетического тестирования. Согласно данным современных фармакогенетических исследований, среди факторов, влияющих на безопасность метотрексата, большая роль отводится однонуклеотидным полиморфизмам в генах, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетики препарата. Выявление полиморфизмов генов, кодирующих белки-переносчики метотрексата, позволяет прогнозировать риск метотрексат-индуцированной токсичности. Поскольку в настоящее время не существует алгоритма, способного предсказать индивидуальный ответ пациента на терапию, проведенное диссертационное исследование, посвященное выявлению биомаркеров, прогнозирующих безопасность лечения пациентов, в том числе с применением современных фармакогенетических методик, представляет высокую научную и практическую значимость.

Целью исследования явилась разработка алгоритм прогнозирования безопасности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза метотрексатом с использованием фармакогенетического тестирования. Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 4 взаимосвязанные задачи, свидетельствующие о последовательности в проведении исследования и его комплексности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечена использованием современных методик научного анализа. Степень обоснованности подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы, использованием корректного дизайна исследования, научных методов, соответствующим международным стандартам. Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать пять положений, выносимых на защиту. Все положения раскрыты в главах собственных исследований автора. Все научные положения аргументированы, обоснованы, рекомендации логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования. Автором сформулированы 4 вывода. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, имеют как научное, так и практическое значение.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Степень достоверности научных положений подтверждается использованием достаточной выборки и корректно выбранными методами статистической обработки материала, которые позволили автору сделать аргументированные заключения и корректные выводы.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что диссертантом проведена оценка безопасности терапии метотрексатом, определена частота и выраженность нежелательных лекарственных реакций у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, и впервые проведен комплексный анализ факторов, влияющих на частоту и выраженность нежелательных реакций метотрексата у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, в частности, определена взаимосвязь между безопасностью терапии пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом метотрексат и полиморфизмами генов *ABCB1* (rs1045642, rs4148738) и *SLCO1B1* (rs4149056), изучены частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *ABCB1* (rs1045642, rs4148738) и *SLCO1B1* (rs4149056), а также проведено сравнение частот распределения аллелей и генотипов у пациентов с псориазом и у групп здоровых добровольцев. Диссертантом установлено, что наиболее частыми проявлениями токсического действия метотрексата являются нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, центральной нервной системы, а также нефротоксичность метотрексата. Доказано, что нежелательные лекарственные реакции метотрексата не зависят от клинико-демографических характеристик пациентов (возраста, роста, тяжести течения псориаза), наличия

сопутствующих заболеваний), дозы и количества инъекций метотрексата, что требует оценки влияния вклада генетических факторов в безопасность терапии. Доказано отсутствие влияния полиморфизма генов *ABCB1* (rs1045642, rs4148738) и *SLCO1B1* (rs4149056) на частоту развития псориаза. Доказано, что носительство минорного аллеля Т по полиморфизму rs1045642 гена *ABCB1* ассоциировано с большей частотой и выраженностью нежелательных реакций метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта. Продемонстрировано наличие статистически значимого влияния носительства аллеля Т по полиморфизму rs1045642 гена *ABCB1* на частоту развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно тошноты и боли в животе, а также выраженности токсического влияния метотрексата на центральную нервную систему. Доказано, что носительство «дикого» аллеля Т по полиморфизму rs4149056 гена *SLCO1B1* ассоциировано с большей частотой гепатотоксического действия метотрексата у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Разработанный автором алгоритм прогнозирования безопасности фармакотерапии пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, в основе которого лежит фармакогенетическое тестирование по двум изученным полиморфизмам, позволит осуществить персонализированный подход к выбору тактики лечения пациентов с псориазом. Сформулированный персонализированный подход к выбору тактики лечения, основанный на выявлении фармакогенетических биомаркеров, позволяет сделать выбор наиболее безопасной тактики лечения у каждого конкретного пациента.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в формулировке цели, задач, дизайна исследования. Диссертантом проведен поиск и анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулирована цель и определены задачи исследования. Обозначена методология проведения работы и разработан дизайн исследования. Асосковой А.В. проведено обследование, динамическое наблюдение, лечение пациентов со псориазом, ведение электронной базы данных и медицинской документации. Асоскова А.В. провела оценку безопасности терапии метотрексатом, определила частоту и выраженность нежелательных лекарственных реакций у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, оценила взаимосвязь между безопасностью терапии пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом метотрексат и полиморфизмами генов белков-переносчиков метотрексата. Диссертантом разработан алгоритм прогнозирования безопасности терапии больных

среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом метотрексат с учетом фармакогенетического тестирования, предложены рекомендации по прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у пациентов с псориазом. Полученные диссертантом результаты систематизированы, проанализированы и статистически обработаны. Лично автором написан текст диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная и практическая значимость работы А.В. Асосковой несомненны. Результаты исследования дают основания использовать их в практической деятельности. Проведенное исследование позволило оценить вклад фармакогенетических факторов в безопасность терапии метотрексатом у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Результаты проведенного исследования позволили разработать персонализированный алгоритм прогнозирования безопасности терапии метотрексатом больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с учетом фармакогенетического тестирования, что может быть использовано в клинической практике. Диссертантом установлены фармакогенетические биомаркеры, выявление которых позволяет прогнозировать развитие нежелательных реакций метотрексата пациентам с псориазом. Показана важность проведения генотипирования *ABCBI* rs1045642 и *SLCO1B1* rs4149056 перед назначением метотрексата пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с целью выделения группы пациентов, которым не рекомендуется назначение метотрексата.

Полученные выводы и рекомендации успешно внедрены в клиническую и научно-педагогическую практику ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России. Положения диссертации доложены на семи научно-практических конференциях и конгрессах с международным участием. Необходимо отметить, что результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, что значительно повышает уровень знаний врачей-дерматовенерологов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Положения, выносимые на защиту, соответствуют специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Полнота изложения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По материалам диссертации опубликовано в 4 научных работах, в том числе – 2 статья в рецензируемых журналах, входящих в международную систему научного цитирования Scopus, а также 2 статья в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых отражено основное содержание работы.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация является законченным исследованием, в котором решены все поставленные задачи. Работа изложена на 148 страницах печатного текста. Список литературы содержит 142 источника, в том числе 12 отечественных и 130 зарубежных. Текст иллюстрирован 14 рисунками и 75 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение достаточно полно раскрывает актуальность исследования, в нем сформулированы цели и задачи исследования, определены положения, выносимые на защиту, представлена новизна, практическая и теоретическая значимость исследования, степень достоверности результатов и внедрение результатов в клиническую практику и научно-педагогическую работу.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, большой по объему и отражает знание автором литературы по изучаемым вопросам. Доказана необходимость проведения данного исследования, так как проблема безопасности терапии метотрексатом у пациентов с псориазом является крайне актуальной, однако вопросы прогнозирования риска нежелательных реакций метотрексата, в особенности, определения вклада генетических факторов в ответ пациента на лечение, в мировой литературе изучены недостаточно. Глава «Обзор литературы» состоит из девяти разделов, в которых представлен аналитический обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов в отношении применения метотрексата у больных псориазом, его фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, цитотоксического действия; описаны нежелательные реакции метотрексата и их патогенез, принципы повышения безопасности терапии, подробно проанализированы и систематизированы данные о роли фармакогенетики в прогнозировании токсичности метотрексата, в частности, изученных в работе генетических полиморфизмов в генах белков-переносчиков метотрексата.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена изложению материалов и методов исследования, статистической обработке данных. Проспективное исследование было проведено в два этапа: на первом этапе осуществлялось динамическое наблюдение за состоянием 75 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, находящихся на лечении в круглосуточном стационаре отделения дерматологии, с целью выявления нежелательных лекарственных реакций, которые могли быть ассоциированы с приемом метотрексата, оценки их частоты и тяжести с помощью современных шкал и опросников. На втором этапе исследования было проведено фармакогенетическое исследование у данной выборки пациентов и проведен анализ ассоциации между наличием генетических полиморфизмов генов белков-транспортеров метотрексата и параметрами безопасности терапии метотрексатом. В работе использованы современные, полностью соответствующие цели и задачам высокоинформативные методы исследования: молекулярно-генетическое исследование (определение генетических полиморфизмов *ABCB1* (rs1045642, rs4148738) и *SLCO1B1* (rs4149056) методом полимеразной цепной реакции). Количество исследований и выбранные методы статистической обработки достаточны для аргументирования заключения и выводов.

Третья глава «Результаты собственных исследований» включает пять разделов.

Первый раздел посвящен анализу нежелательных лекарственных реакций, наблюдавшихся у пациентов с псориазом при терапии метотрексатом. Автором оценены частота и выраженность токсического действия метотрексата со стороны разных органов и систем. Автором доказано, что терапия метотрексатом у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза сопровождается высоким риском развития нежелательных: различные проявления токсичности метотрексата выявлены у 76% пациентов. Нежелательные реакции метотрексата были разделены диссертантом на категории: токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта (50,76%), центральной нервной системы (52%), нефротоксичности (33,33%), гепатотоксичность (26,6%) метотрексата и иные нежелательные лекарственные реакции (6,67%). Нежелательных лекарственных реакций оценены степени тяжести с помощью визуальных аналоговых шкал, шкал выраженности токсичности, а также по категории вреда, причиненному здоровью, предотвратимости, степени достоверности связи с приемом метотрексата.

Во втором разделе диссертантом представлены результаты влияния полиморфизмов генов *ABCB1* (rs1045642, rs4148738) и *SLCO1B1* (rs4149056) на безопасность терапии метотрексатом. Кроме того, представлены результаты

анализа частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам изучаемых генов у пациентов с псориазом, получавших метотрексат, и их сравнения с распределением в других популяциях. Автором описаны научно-обоснованные доказательства отсутствия влияния изученных полиморфизмов на развитие псориаза., что аргументируется отсутствием достоверных различий в частоте изученных полиморфизмов генов между популяцией пациентов с псориазом и представителями другой популяцией. Автором описаны результаты анализа ассоциации каждого изучаемого полиморфизма на частоту и выраженность каждой выделенной группы нежелательных реакций и риска развития токсичности в целом, и научно аргументировано, что носительство аллеля T *ABCB1* (rs1045642) ассоциировано с большей частотой и выраженностью нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, а также представлены доказательства наличия статистически значимое влияние носительства дикого аллеля T *SLCO1B1**5 rs4149056 на гепатотоксичность метотрексата. Автором отмечено, что не было получено разницы в частоте и выраженности нежелательных реакций у носителей разных генотипов по полиморфному маркеру rs4148738 гена *ABCB1*. Текст иллюстрирован таблицами и рисунками, что позволяет быстро и в доступной форме наглядно оценить наличие значимых ассоциаций изученных генетических полиморфизмов на безопасность лечения.

В **третьем разделе** представлены доказательства отсутствия ассоциации клинико-демографических характеристик пациентов (возраста, роста, степени тяжести псориаза), наличия сопутствующих заболеваний, дозы и количества инъекций метотрексата и развития нежелательных реакций у изучаемой выборки, что подчеркивает значимость выявления диссертантом достоверного влияния фармакогенетических биомаркеров на безопасность терапии.

Четвертый раздел посвящен описанию результатов влияния генетических и клинико-anamnestических факторов на эффективность терапии метотрексатом у пациентов с псориазом. Показана прямая связь между более высокой эффективностью и меньшей безопасностью лечения метотрексатом.

В **пятом разделе** представлен и обоснован с научной точки зрения алгоритм прогнозирования безопасности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом метотрексат с учетом фармакогенетического тестирования, позволяющий определить группы пациентов, имеющих повышенный риск развития нежелательных лекарственных реакций: носителей аллеля T *ABCB1* (rs1045642) и носителей генотипа TT *SLCO1B1* (rs4149056). Показана важность проведения генотипирования *ABCB1* rs1045642 и *SLCO1B1* rs4149056 перед назначением метотрексата пациентам со

среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, для прогнозирования безопасности терапии путем выделения группы пациентов, которым не рекомендуется назначение метотрексата.

В «**Заключении**» логично подведен итог проведенного исследования, дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных результатов с их анализом, а также сравнение с данными мировой литературы. Автор обобщает полученные материалы и делает выводы, которые соответствуют поставленной цели и задачам и логично отражают полученные результаты. Диссертация заканчивается двумя практическими рекомендациями.

Текстовая часть диссертации дополнена достаточным количеством таблиц, рисунков. Иллюстративный материал хорошо и полностью отражает результаты работы соискателя.

Выводы корректно сформулированы, обоснованы фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений, они полностью отражают поставленные в начале исследования задачи и полученные результаты. Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях, по материалам исследования опубликовано 4 научные работы в журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

Диссертация оформлена в соответствии с необходимыми требованиями.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает основные положения проведенного исследования, а изложенные в нём сведения позволяют получить полноценное представление о проведённой работе. Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Асосковой А.В. нет.

Заключение

Диссертационное исследование Асосковой Анастасии Валерьевны на тему: «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), является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – прогнозирования безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом, и полностью

отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 18.03.2023 №415), а её автор, Асоскова А.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ
ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Подпись: _____ С.К. Зырянов

« 20 » 11 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук Зырянова Сергея Кенсариновича
удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН,
кандидат фармацевтических наук, доцент
Максимова Татьяна Владимировна



_____ Т.В. Максимова

Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (499) 936 87 87
E-mail: rudn@rudn.ru;
Сайт организации: <https://www.rudn.ru>