



МИНИСТЕРСТВО
НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В.И.Вернадского»
(ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»)
проспект Академика Вернадского, 4,
г. Симферополь, 295007
Тел.: +7(3652) 54-50-36
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
<http://www.cfuv.ru>

08.12.2023 № 1670/16-10

На № _____ от _____

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»

д.т.н., профессор

Любомирский Н. В.



12 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» о научно-практической значимости диссертации Асосковой Анастасии Валерьевны на тему: «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. – Дерматовенерология, 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа посвящена безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом. Метотрексат является одним из препаратов выбора для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако, прием метотрексата, наряду с успехами терапии псориаза, сопровождается в ряде случаев развитием нежелательных реакций, в связи с чем требуется тщательное мониторингирование состояния пациента и выявления потенциальных факторов риска токсичности препарата со стороны разных органов и функциональных систем. В связи с этим представляется важным решение вопроса о прогнозировании безопасности терапии метотрексатом. Поскольку на появление нежелательных лекарственных реакций могут влиять полиморфизмы генов белков-транспортёров метотрексата, определение взаимосвязи таких генетических особенностей и профиля безопасности метотрексата является актуальной задачей. Таким образом, проведение диссертационного исследования, сочетающего два подхода: клиническую оценку безопасности терапии метотрексатом и генотипирования с целью выявления влияния полиморфизма генов белков, участвующих в метаболизме метотрексата, на переносимость лечения, обладает несомненной научной новизной и актуальностью.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тема диссертационного исследования Асосковой А.В. соответствует «Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» (утв. Указом Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 года №254), в том числе в части разработки, внедрения и применения новых медицинских технологий (п. 263), а также развития персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях (п. 27.21).

Научные цели и задачи проведенного диссертационного исследования полностью согласуются с п. 20 (в) «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» (утв. Указом Президента РФ от 1 декабря 2016 г. № 642), декларирующей необходимость перехода к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения.

Диссертация соответствует паспортам специальностей 3.1.23. – Дерматовенерология, 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

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

В работе оценена безопасность терапии метотрексатом, определена частота и выраженность нежелательных лекарственных реакций у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Проведен анализ факторов, в том числе, генетических, влияющих на частоту и выраженность нежелательных реакций метотрексата у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. 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.

Доказано отсутствие влияния полиморфизма генов ABCB1 (rs1045642, rs4148738) и SLCO1B1 (rs4149056) на частоту развития псориаза. Впервые установлено, что носительство минорного аллеля Т по полиморфизму rs1045642 гена ABCB1 ассоциировано с большей частотой и выраженностью нежелательных лекарственных реакций метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта. Продемонстрировано наличие влияния носительства аллеля Т по полиморфизму rs1045642 гена ABCB1 на частоту развития НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно: тошноты, рвоты, боли в животе. Установлено, что носительство минорного аллеля Т по полиморфизму rs1045642 гена ABCB1 ассоциировано с большей частотой и выраженностью нежелательных лекарственных реакций метотрексата со стороны центральной нервной системы.

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 (клинически значимое повышение уровня АЛТ чаще отмечалось у пациентов с генотипами ТС+ТТ. Показано наличие влияния носительства аллеля Т (rs4149056) гена SLCO1B1 на возникновение клинически значимого повышения уровня АЛТ.

На основании полученных данных разработан алгоритм прогнозирования безопасности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом метотрексат с учетом фармакогенетического тестирования.

Значимость для науки и практической деятельности результатов, полученных соискателем

Результаты диссертационного исследования имеют важное научное и практическое значение для дерматовенерологии. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Асосковой Анастасии Валерьевны, могут быть широко применены в клинической практике для определения тактики терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Автором выявлена прямая ассоциация более частого развития нежелательных реакций метотрексата с носительством определенных аллельных вариантов ABCB1 rs1045642 и SLCO1B1 rs4149056, на основании чего разработан алгоритм прогнозирования безопасности терапии метотрексатом. Применение алгоритма прогнозирования безопасности терапии, учитывающего результаты фармакогенетического тестирования пациентов с псориазом по биомаркерам ABCB1 rs1045642 и SLCO1B1 rs4149056, позволяет выявить группы пациентов, которым не рекомендуется терапия метотрексатом. Использование алгоритма прогнозирования безопасности терапии метотрексатом позволяет персонализировано планировать назначения метотрексата больным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, что позволит снизить число случаев недостаточной безопасности терапии.

Новые научные данные, полученные в ходе диссертационного исследования, и основные положения работы реализованы в практической работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Личный вклад автора

Асосковой А.В., как автору, принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования и дальнейшем его проведении. Автор принимал личное участие на всех этапах работы: сборе и анализе научной литературы, определении цели и задач исследования. Автором самостоятельно проведено обследование и лечение всех включенных в исследование больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Проведены анализ полученных результатов на всех этапах исследования и статистическая обработка данных, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, написан текст диссертации, разработаны и приняты меры по внедрению результатов научного исследования.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 12 российских и 130 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 75 таблицами и 14 рисунками.

Введение содержит стандартные разделы, обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту,

представлены сведения о реализации и апробации работы, а также сведения об объёме и структуре диссертации.

В главе «Обзор литературы» представлен аналитический сбор отечественной и зарубежной литературы на тему исследования, подчеркнута значимость исследования, обусловленная проблемой недостаточной безопасности терапии у ряда больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, что негативно сказывается на успешности лечения пациентов и их приверженности лечению. Освещены вопросы назначения метотрексата в терапии псориаза, механизмы развития нежелательных реакций и способы их коррекции, принципы повышения безопасности терапии. Проанализированы и систематизированы данные о роли фармакогенетики в прогнозировании токсичности метотрексата, в частности, изученных в работе генетических полиморфизмов в генах белков, вовлеченных в процессы фармакокинетики и фармакодинамики метотрексата.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационного исследования. Работа основана на анализе результатов анамнестических, клинических, клинико-лабораторных и генетических методов обследования 75 пациентов. Примененные методы диагностики и терапии имеют высокую научную обоснованность. В работе использованы современные, полностью соответствующие цели и задачам высокоинформативные методы исследования, в частности молекулярно-генетическое исследование (определение генетических полиморфизмов ABCB1 (rs1045642, rs4148738) и SLCO1B1 (rs4149056) методом полимеразной цепной реакции).

Третья глава «Результаты собственных исследований» включает пять разделов. Первый раздел посвящен анализу нежелательных лекарственных реакций, наблюдавшихся у пациентов с псориазом при терапии метотрексатом: оценены частота и выраженность токсического действия метотрексата. Установлено, что терапия метотрексатом у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза сопровождается высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (76% пациентов). 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. Нежелательные реакции метотрексата были разделены диссертантом на категории: токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта (50,76%), центральной нервной системы (52%), нефротоксичность (33,33%), гепатотоксичность (26,6%) метотрексата и иные нежелательные лекарственные реакции (6,67%). Во втором разделе представлены результаты влияния каждого из изученных полиморфизмов генов (ABCB1 (rs1045642, rs4148738) и SLCO1B1 (rs4149056)) на безопасность терапии метотрексатом. 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. Доказано отсутствие достоверных различий в частоте изученных полиморфизмов генов между популяцией пациентов с псориазом, принимающих метотрексат, и представителями других популяцией, что указывает на то, что взаимосвязь между заболеваемостью псориазом и полиморфизмом изучаемых генов отсутствует. Доказано влияние носительства аллеля T ABCB1 (rs1045642) на большую частоту и выраженностью нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, а также

статистически значимое влияние носительства дикого аллеля T SLCO1B1*5 rs4149056 на гепатотоксичность метотрексата. В третьем разделе представлены доказательства того, что и изученной выборки нежелательные лекарственные реакции метотрексата не зависели от клинико-демографических характеристик (возраста, роста, степени тяжести псориаза), наличия сопутствующих заболеваний, дозы и количества инъекций метотрексата, что подчеркивает значимость выявления достоверного влияния фармакогенетических биомаркеров на безопасность терапии. В четвертом разделе представлены результаты влияния различных факторов на эффективность терапии метотрексатом у пациентов с псориазом. Показана прямая связь между более высокой эффективностью и меньшей безопасностью лечения метотрексатом. В пятом разделе сформулирован 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).

В заключении подводятся итоги проведенной научной работы, сопоставляются результаты собственного исследования с данными других авторов, акцентируется внимание на рациональности сформированных задач и методов их достижения.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Асосковой А.В. соответствуют поставленным задачам, отражают суть запланированного исследования и основываются на анализе достаточного объема клинического материала. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Опубликование результатов диссертационного исследования

По результатам исследования автором опубликовано 4 печатные работы, в том числе – 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в международную систему научного цитирования Scopus, а также 2 статьи в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Замечания к работе

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, написана литературным языком, разделы взаимосвязаны между собой. Выводы и положения, выносимые на защиту, четко аргументированы собственными данными. Принципиальных замечаний по диссертации Асосковой А.В. нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Асосковой Анастасии Валерьевны на тему на тему: «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи – прогнозирования безопасности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза метотрексатом с использованием фармакогенетического тестирования. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости,

