

Протокол № 2
Заседания Диссертационного совета 21.1.007.01
от 25 октября 2023 г.

Повестка: прием к защите диссертации Асосковой Анастасии Валерьевны на тему «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования»

Слушали: Заключение комиссии диссертационного совета 21.1.007.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Асосковой Анастасии Валерьевны «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)

Комиссия утверждена на заседании диссертационного совета 21.1.007.01 18 октября 2023 года, протокол №1.

Комиссия диссертационного совета в составе докторов медицинских наук Знаменской Л.Ф., Чикина В.В., доктора медицинских наук, профессора Олисовой О.Ю. рассмотрела диссертацию Асосковой Анастасии Валерьевны на тему «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования», выполненную под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Кубанова Алексея Алексеевича и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевич, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Представленная диссертационная работа посвящена прогнозированию у пациентов с псориазом. Учитывая, что метотрексат является высокоэффективным препаратом для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, а токсичность препарата может ограничивать его применение, прогнозирование безопасности терапии на основе фармакогенетического тестирования является актуальной задачей.

В исследование включено 75 пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты получали лечение метотрексатом в отделении клинической дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На первом этапе проводилось клиническое и лабораторное обследование пациентов, оценивалась тяжесть псориаза, частота и выраженность нежелательных лекарственных реакций, ассоциированных с приемом метотрексата, выполнялся анализ причинно-следственной связи.

На втором этапе исследования у пациентов, включенных в исследование, оценивали наличие полиморфизмов генов белков-переносчиков, участвующих в процессе биотрансформации метотрексата: *ABCB1* (*rs1045642*, *rs4148738*) и *SLCO1B1* (*rs4149056*), проводили анализ ассоциации генетических полиморфизмов с параметрами безопасности терапии метотрексатом.

Диссертантом установлено, что наиболее частыми проявлениями токсического действия метотрексата у 57 пациентов (76%) явились нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (50,67%), печени (29,3%), центральной нервной системы (52%), а также нефротоксичность метотрексата (33,33%).

Диссертантом изучены частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов белков-переносчиков *ABCB1* (*rs1045642*,

rs4148738) и *SLCO1B1(rs4149056)*, проведено сравнение частот распределения аллелей и генотипов у пациентов с псориазом и в группе здоровых лиц. Показано отсутствие влияния полиморфизма изучаемых генов *ABCB1 (rs1045642, rs4148738)* и *SLCO1B1 (rs4149056)* на развитие псориаза.

Установлено, что носительство минорного аллеля Т по полиморфизму *rs1045642* гена *ABCB1* ассоциировано с большей частотой и выраженностью нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Продемонстрировано влияние носительства аллеля Т по полиморфизму *rs1045642* гена *ABCB1* на частоту развития тошноты и 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.

На основании полученных данных разработан алгоритм прогнозирования безопасности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом метотрексат с учетом фармакогенетического тестирования, позволяющий определить группы пациентов, которым не рекомендуется проводить терапию метотрексатом.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 4 работы, из них 2 статьи в издании, входящем в базу данных Scopus, 2 статьи в журналах,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации:

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

В диссертации отсутствует материал без ссылок на авторов и источники заимствования, материалы других авторов, использованные автором для сравнения со своими результатами, снабжены соответствующими ссылками.

Таким образом, диссертационная работа Асосковой Анастасии Валерьевны на тему «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования» соответствует профилю Диссертационного совета 21.1.007.01, требованиям пункта 9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, и может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Заключение комиссии:

1. Принять к защите диссертационную работу Асосковой Анастасии Валерьевны на тему «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования» по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) к защите.

2. Официальными оппонентами рекомендуется утвердить:

Заславского Дениса Владимировича – профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зырянова Сергея Кенсариновича – профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

3. На отзыв о научно-практической значимости диссертацию направить в Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

4. Ввести на разовую защиту трех членов диссертационного совета по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

5. Разрешить печать автореферата на правах рукописи.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

У кого есть вопросы?

Ставлю вопрос на голосование

