

ОТЗЫВ

на автореферат 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)

Диссертационное исследование посвящено актуальной проблеме – прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у пациентов с псориазом. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи. Метотрексат является высокоэффективным лекарственным средством для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, однако токсичность препарата может ограничивать его применение. Возникновение нежелательных лекарственных реакций в некоторых случаях приводит к необходимости отмены препарата, что может сопровождаться обострением заболевания и снижением приверженности пациента к лечению. Современные исследования указывают на значимую роль в индивидуальном ответе на лечение метотрексатом генетических особенностей пациента, а именно наличия полиморфизмов генов, кодирующих белки – переносчики метотрексата и определяющих индивидуальные особенности его фармакокинетики. Автором проведено выявление ассоциации значимых полиморфизмов генов белков, вовлеченных в процессы фармакокинетики метотрексата, с параметрами безопасности терапии, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров – предикторов переносимости терапии метотрексатом и подойти к назначению терапии с точки зрения персонализированной медицины. В настоящее время не существует алгоритма, способного прогнозировать индивидуальный ответ пациента на терапию, в связи с чем, проведенное диссертационное исследование, посвященное выявлению биомаркеров, прогнозирующих безопасность

лечения пациентов, в том числе с применением современных фармакогенетических методик, представляет высокую научную и практическую значимость.

Достоверность результатов обусловлена достаточным анализом данных обследования и лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Полученные Асосковой А.В. результаты обработаны с применением современных, адекватных статистических методов, свидетельствующих о достоверности полученных результатов. Использование современных методов статистического анализа, соответствующих принципам доказательной медицины, подтверждает полученные результаты, что позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы, основные положения, выносимые на защиту. Самостоятельные рассуждения автора, представленные в порядке обобщения результатов, последовательно вытекают из целей и задач работы и имеют важное практическое применение.

Автореферат имеет чёткую и логическую структуру, отражает основные положения проведенного исследования, а изложенные в нём сведения позволяют получить полноценное представление о проведённой работе. Автореферат написан хорошим литературным языком, легко читается. Структура и содержание автореферата полностью раскрывают основные положения диссертационной работы. Текстовая часть автореферата дополнена достаточным количеством иллюстративного материала, который хорошо 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.

Выполненная работа имеет большую практическую и научную значимость. Диссертантом установлено, что терапия метотрексатом у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза сопряжена с высоким риском развития нежелательных реакций, приведена структура выявленных проявлений токсического действия метотрексата, оценена его

выраженность со стороны разных органов и систем. При этом, доказано, что развитие нежелательных реакций метотрексата не зависит от клинико-демографических характеристик пациентов (возраста, роста, степени тяжести псориаза), наличия сопутствующих заболеваний, что подтверждает значимость оценки влияния генетических факторов на безопасность терапии. Автором доказано, что носительство генотипа ТТ по полиморфизму rs1045642 гена *ABCBI* ассоциировано с большей частотой и выраженностью нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности – в частоте возникновения диспептических явлений и боли в животе, а также более частым развитием токсического действия со стороны центральной нервной системы (бессонницы, слабости, повышенной утомляемости). В диссертационном исследовании установлено, что носительства дикого аллеля Т полиморфизма *SLCO1B1* *5 rs4149056 влияет на возникновение гепатотоксичности метотрексата. Предложенный автором алгоритм персонализированного подхода к назначению метотрексата у больных псориазом, основанный на прогнозировании безопасности терапии метотрексатом у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с учетом фармакогенетического тестирования, позволяет определить группы пациентов, имеющих повышенный риск токсичности метотрексата, что является значимым для науки и практического применения.

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях, по материалам диссертации опубликовано в 4 научные 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, в которых отражено основное содержание работы.

Таким образом, диссертационная работа Асосковой Анастасии Валерьевны на тему: «Прогнозирование безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом на основе фармакогенетического тестирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальностям: 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), по своей актуальности, научной новизне и научно-практической значимости полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 18.03.2023 №415), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, 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).

Заведующий кафедрой 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 доктор медицинских наук, профессор

А.С. Колбин

Подпись профессора Колбина Алексея Сергеевича заверяю:

Адрес организации: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: 8 (812) 338-78-95

E-mail: info@lspbgmu.ru

Сайт организации: www.lspbgmu.ru

