

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

А.А. Костин

31.10.2022



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры общей и клинической фармакологии

Диссертация **«Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков»** выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии медицинского института.

Кондакова Юлия Александровна, 1981 года рождения, гражданка России, в 2004 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирскую государственную медицинскую академию по специальности «педиатрия».

С 01.08.2004 по 30.06.2005 обучалась в интернатуре в Муниципальном учреждении здравоохранения Новосибирской муниципальной детской клинической больнице скорой помощи №3.

С 05.04.2022 по 04.04.2023 гг. прикреплена на кафедру общей и клинической фармакологии РУДН для подготовки диссертации.

В период подготовки диссертации являлась сотрудником (в должности учебного мастера учебно-научной лаборатории по изучению безопасности лекарственных средств кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН, где и работает по настоящее время.

В настоящее время работает врачом – педиатром в педиатрическом отделении ГБУЗ НСО «Обской центральной городской больнице» и врачом – пульмонологом в Консультативно-диагностическом центре ГБУЗ НСО «Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи.

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан в 2020 году в ФГБОУ ВО «Новосибирском государственном медицинском университете» МЗ РФ.

Научный руководитель – Зырянов Сергей Кенсаринвич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН.

Научный консультант – Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно – клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной

системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова»

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета медицинского института РУДН 19.05.2022 г, протокол № 10.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- Оценка выполненной соискателем работы. По актуальности поставленных задач, методическому и научному уровню исследований, их новизне и практической значимости диссертационная работа Кондаковой Юлии Александровны является законченной научно-квалификационной работой, которая отвечает требованиям, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
- Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в: постановке и разработке путей выполнения всех основополагающих задач, решаемых в рамках диссертационной работы, ключевой роли на всех этапах исследования и интерпретации полученных результатов, участия в подготовке публикаций.
- Степень достоверности результатов проведенных исследований. Положения диссертационной работы основываются на материалах первичной документации и соответствуют им. Результаты научной работы, полученные автором в результате анализа данных комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования, подтверждают решение поставленных задач. В качестве литературных источников привлечено более 300 источников данных отечественной и зарубежной литературы. Результаты проведенных исследований объективно и полноценно отражены в выводах.
- Новизна результатов проведенных исследований. В рамках исследования впервые создан регистр Сибирского федерального округа (СФО) и установлена частота распространенности муковисцидоза в СФО в 2017 г. Выявлены наиболее частые генетические варианты гена *CFTR*. «Тяжелый» генотип встречается чаще среди пациентов СФО, чем в целом по РФ. У больных муковисцидозом СФО основными возбудителями инфекционно-воспалительного процесса в легких являются: *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) – у 35,7% и *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) – у 55,7% больных. Частота распространения указанных микроорганизмов совпадает с данными регистра РФ. По мере взросления повышается процент высева *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* complex (*B. cepacia* complex), имеется тенденция к снижению частоты интермитирующего высева *P. aeruginosa* и инфицирования *S. aureus*. У пациентов старше 12 лет, инфицированных *P. aeruginosa*, показатели легочной функции (объем форсированного выдоха за первую секунду [ОФВ₁] и функциональная жизненная емкость легких [ФЖЕЛ]) значительно снижены по сравнению с больными, инфицированными *S. aureus*. Динамика

изменения микробного пейзажа с возрастом обуславливает высокую частоту применения ингаляционных и внутривенных антимикробных препаратов у больных старше 12 лет. По данным регистра определена значимость пероральной антибактериальной терапии в детском возрасте. В отчетном году пероральные формы антимикробных препаратов были назначены больным МВ в возрасте от 2 до 6 лет – в 74,8% случаев, возраста от 6–12 лет – в 82,6% случаев и старше 12 лет – в 79,7% случаев. Выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность всех изучаемых фармакокинетических параметров амоксициллина и ципрофлоксацина. С возрастом выявлена тенденция к увеличению времени достижения максимальной концентрации препаратов в крови (T_{max}). У пациентов возраста от 2 до 6 лет выявлены низкие средние значения максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-t}), нормированные на дозу и массу тела, по сравнению с пациентами подросткового возраста, что может косвенно свидетельствовать об относительно более высоком общем клиренсе амоксициллина и ципрофлоксацина в этой возрастной подгруппе. Установлена связь генотипа СА гена *CYP2C9* (I359L, с.1075A>C), генотипа GG гена *GSTP1* (с.313A>G), генотипа GCLC*7/7, генотипа TT гена *NAT2* (341T>C), обуславливающих медленный метаболизм лекарственных веществ, с высокими показателями изучаемых фармакокинетических параметров ципрофлоксацина. Также выявлено влияние генотипа F508del/F508del гена *CFTR* на фармакокинетику ципрофлоксацина. Частота применения муколитического препарата дорназа альфа в СФО в 2017 году составила 98,3% среди пациентов возраста младше 18 лет. Установлено, что фармакокинетические параметры ингаляционного препарата дорназа альфа зависят от пола пациента, индекса массы тела и терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами и не зависят от генотипа гена *CFTR*, наличия и вида инфекции, степени распространенности бронхоэктазов, других видов терапии. Доказано повышение нуклеазной активности плазмы больных МВ после ингаляции дорназой альфа, что может служить обоснованием необходимого увеличения дозы препарата при обострении бронхолегочного процесса.

- Практическая значимость проведенных исследований. Продемонстрирована необходимость создания регистров пациентов МВ для каждого округа РФ с целью выявления клинико-генетических особенностей пациентов, своевременного выявления проблем в организации помощи этим больным в регионах. Установлена высокая частота применения антибактериальной пероральной терапии (от 61 до 83 %). Разработан и предложен подход персонализированного назначения антибактериальных препаратов при МВ с учетом клинико-генетических характеристик пациента. Предложен альтернативный режим дозирования муколитического препарата дорназы альфа в

зависимости от клинико-демографических характеристик пациентов. Обоснована необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

- Ценность научных работ соискателя состоит в том, что в опубликованных работах отражены результаты научного исследования, создающие теоретические и методологические основы совершенствования подход к фармакотерапии муковисцидоза.
- Соответствие **пунктам** паспорта научной специальности. В соответствии с областями исследования специальностей 3.1.21 – педиатрия, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, работа включает в себя обсуждение проблем фармакотерапии МВ в педиатрической популяции.
- Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. В опубликованных работах отражены основные положения диссертационной работы, результаты теоретических и экспериментальных исследований. Теоретические и экспериментальные исследования нашли отражение в 10 публикациях, в том числе, в научных журналах и сборниках научных статей. Из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Кондаковой Юлии Александровны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «педиатрия» и «фармакология, клиническая фармакология».

Заключение принято на заседании кафедры общей и клинической фармакологии.

Присутствовало на заседании 14 чел.

Результаты голосования: «за» – 14 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

Протокол № 11 от 24.06.2022.

Председательствующий на заседании:
профессор кафедры общей и клинической фармакологии, д-р. мед. наук., профессор
Ушкалова Елена Андреевна

Подпись Ушкаловой Е.А. удостоверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
медицинского института РУДН
Максимова Татьяна Владимировна

