

## **ОТЗЫВ**

на автореферат диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков», представленной к защите в диссертационный совет ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

### **Актуальность**

МВ характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом. По данным Регистра пациентов в 2020 г средний возраст пациентов составил 13,7 лет. Во многом прогноз при МВ определяет состояние дыхательной системы. Образование очень вязкого секрета в респираторном тракте приводит к нарушению процессов очищения поверхности реснитчатого эпителия и развитию бактериальной инфекции. Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами приводит к структурным изменениям в бронхолегочной системе, формируются бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, фиброз, эмфизема и ателектатические изменения. В обзоре литературы проведен всесторонний анализ имеющейся литературы, исследований и научных публикаций, относящихся к теме работы. По данным литературы у больных муковисцидозом разный клинический ответ на антибактериальную терапию. Актуальность работы Кондаковой Юлии Александровны обусловлена необходимостью дальнейшего совершенствования алгоритмов терапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

### **Научно-практическая значимость**

Автором собраны генетические, демографические и клинические данные пациентов, проживающих на территории Сибирского федерального округа. Выявлены особенности течения заболевания в округе, проанализирован объем проводимой антимикробной терапии с учетом микробиологического профиля в дыхательном тракте. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с данными пациентов РФ. Показана высокая частота назначения пероральных антибактериальных препаратов во всех возрастных группах больных. По данным

Регистра наиболее высокая частота инфицирования пациентов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Учитывая полученные данные, оценены фармакокинетические параметры двух базовых антимикробных препаратов: ципрофлоксацина и амоксициллина.

В результате диссертационного исследования было установлено, что возраст пациента с муковисцидозом оказывает значимое влияние на фармакокинетику амоксициллина и ципрофлоксацина. Интенсивность общего клиренса для указанных препаратов находится в обратной зависимости от возраста пациентов.

Определена взаимосвязь полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз, обуславливающих медленный метаболизм лекарственных веществ и фармакокинетических параметров ципрофлоксацина. Вызывает интерес, что наличие «быстрых» генотипов у больных МВ может способствовать снижению эффективности терапии ципрофлоксацином.

Изучена динамика нуклеазной активности плазмы на фоне терапии муколитическим препаратом дорназа альфа. Доказано повышение нуклеазной активности плазмы больных МВ после ингаляции муколитического препарата дорназой альфа. Выявлено, что уровень нуклеазной активности плазмы на фоне терапии дорназой альфа взаимосвязан с нутритивным статусом пациента. Согласно полученным данным обосновано повышение дозы препарата дорназы альфа у больных с тяжелым течением заболевания.

Полученные данные могут быть также использованы в качестве инструмента дальнейших и практически важных исследований.

Содержание автореферата диссертации полностью соответствует основным положениям работы, имеются все необходимые разделы с учетом требований ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Работа прошла апробацию на нескольких научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS, и 2 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК при Минобрнауки России.

### **Заключение**

Таким образом, анализ основных положений работы, представленных в автореферате, позволяет считать, что диссертационное исследование Кондаковой

Юлии Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научной задачи по оптимизации проводимой муколитической и антибактериальной терапии больных муковисцидозом детского и подросткового возраста.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования  
«Тихоокеанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Екатерина Валерьевна Елисеева

Подпись Е.В. Елисеевой заверяю:

Первый проректор,  
доктор медицинских наук, профессор



Л.В. Транковская

03.08.2023г.

690002, Российская Федерация, Приморский край,  
г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2.  
Тел.: 8 (423) 242-97-78  
e-mail: mail@tgmu.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков», представленной к защите в диссертационный совет ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

### Актуальность

Муковисцидоз (МВ) представляет собой важную медико-социальную проблему. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в терапии данного заболевания. Заболевание характеризуется мультисистемным поражением. Во многом прогноз заболевания зависит от состояния бронхолегочной системы. Доминирующую роль в терапии МВ занимают препараты, направленные на эрадикацию и контроль инфекции, подавление воспаления в респираторном тракте, способствующие поддержанию бронхиального дренажа. Генетический полиморфизм может приводить к значительным фенотипическим проявлениям заболевания от легких до тяжелых форм с быстро прогрессирующим течением. В ходе терапии МВ не всегда удается спрогнозировать результат, не менее чем в 25% случаев не удается получить необходимого эффекта от проводимой терапии, что приводит к прогрессированию заболевания, необратимым морфологическим изменениям легких.

### Научно-практическая значимость

Автором диссертационного исследования предложен подход к оптимизации терапии антибактериальными и муколитическими препаратами, путем анализа данных Регистра пациентов, оценки фармакокинетических параметров антимикробных препаратов у пациентов младше 18 лет.

В Регистре пациентов указаны особенности течения МВ в Сибирском федеральном округе. Продемонстрирована роль *P. aeruginosa* и *S. aureus* в прогрессировании микробно-воспалительного процесса в респираторном тракте.

Хроническая синегнойная инфекция приводит к быстрому снижению показателей функции внешнего дыхания у большинства пациентов, это определяет важность достижения эрадикации при первичном высеве.

В работе изучена фармакокинетика (ФК) амоксициллина и ципрофлоксацина, наиболее часто назначаемых препаратов при высеве *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Выявлено существенное влияние возраста пациентов на ФК. Выявлена и изучена взаимосвязь между параметрами ФК ципрофлоксацина и полиморфизмов генов *CYP2C9*, *GSTP1*, *GCLC*.

В рамках исследования проведена оценка уровней внеклеточной ДНК и нуклеазной активности при МВ. Согласно полученным результатам нуклеазная активность снижается по мере взросления и прогрессирования заболевания. Уровень нуклеазной активности плазмы напрямую коррелирует с индексом массы тела пациентов. Выявлено повышение нуклеазной активности плазмы у больных МВ после ингаляции муколитического препарата дорназы альфа. Полученные данные могут способствовать повышению эффективности терапией ингаляционным муколитическим препаратом дорназа альфа при получении новых знаний о роли внеклеточной ДНК в патогенезе МВ.

Автореферат диссертации полностью отражает основные научные положения диссертационной работы. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS, и 2 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК при Минобрнауки России.

#### **Заключение**

Таким образом, анализ основных положений работы, представленных в автореферате, позволяет считать, что диссертационное исследование Кондаковой Юлии Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научной задачи – разработки нового подхода к совершенствованию фармакотерапии муковисцидоза.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

Профессор, заведующий кафедрой пульмонологии  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (специальность 3.1.29. Пульмонология)

Доктор медицинских наук, профессор

Синопальников Александр Игоревич

Подпись д.м.н., профессора Синопальникова Александра Игоревича заверяю:  
ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских  
наук, профессор Чеботарева Татьяна Александровна

«17» август 2023 г



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования "Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1. Тел: +7 (495) 680-05-99

E-Mail: rmaro@rmaro.ru

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков», представленной к защите в диссертационный совет ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.**

### **Актуальность**

Муковисцидоз - аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание. Основной причиной гибели пациентов является поражение бронхолегочной системы. Хронический микробно-воспалительный процесс респираторного тракта, рецидивирующие обострения, нарушенный мукоцилиарный клиренс приводят к необратимым изменениям бронхов и ткани легкого, что клинически проявляется прогрессирующей хронической дыхательной недостаточностью. Применение антимикробных препаратов и современных муколитиков значительно увеличило ожидаемую продолжительность жизни, однако "стандартные" терапевтические схемы не всегда являются оптимальными для эрадикации патогенных микроорганизмов и контроля на хронической инфекции. Изучение фармакокинетики может предсказывать результат терапии противомикробными препаратами и фармакодинамический ответ. Фармакокинетические процессы при муковисцидозе имеют ряд особенностей. Также пациенты различаются между собой по клинико-генетическим характеристикам. Изучение факторов, влияющих на фармакокинетику антимикробных и муколитических препаратов внутри популяции больных муковисцидозом, способствует повышению эффективности фармакотерапии. Таким образом, актуальность диссертационного исследования Кондаковой Ю.А. не вызывает сомнений.

### **Научно-практическая новизна**

В диссертационном исследовании впервые представлен Регистр Сибирского федерального округа. Проведен анализ и описание особенностей течения

заболевания у пациентов, проживающих на территории Сибирского федерального округа. Представлен микробиологический профиль респираторного тракта пациентов округа, что определило выбор антимикробных препаратов для фармакокинетического исследования. Выявлено влияние возраста на ФК амоксициллина. Доказано влияние полиморфизмов генов ферментов биотрансформации 1 и 2 фаз на ФК ципрофлоксацина. Оценены уровни внеклеточной ДНК и нуклеазной активности при МВ в разные фазы течения бронхолегочного процесса, в разных возрастных группах. Уровень нуклеазной активности плазмы снижается с возрастом пациентов одновременно с прогрессированием заболевания. Представляют интерес полученные данные о повышении уровня нуклеазной активности плазмы после приема ингаляционного препарата дорназа альфа.

В автореферате присутствуют все необходимые разделы с учетом требований ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Содержание автореферата соответствует паспорту специальностей 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия. Основные результаты работы в полной мере освещены в научной печати по соответствующим научным специальностям.

Работа прошла апробацию на нескольких научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS, и 2 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК при Минобрнауки России.

### **Заключение**

Таким образом, ознакомление с представленным авторефератом диссертации позволяет заключить, что диссертационное исследование Кондаковой Ю.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научной задачи разработки клинико-фармакологического подхода к терапии муковисцидоза в педиатрической практике.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №



12 от 23.09.2019г., а её автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №2  
федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук  
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)

Дата: « 17 » августа 2023 г.  Рачина Светлана Александровна

Подпись С.А. Рачиной заверяю:



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел: 8(499)248-53-83  
[rectorat@staff.sechenov.ru](mailto:rectorat@staff.sechenov.ru)

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков», представленной к защите в диссертационный совет ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21. Педиатрия.

Муковисцидоз представляет собой моногенное, аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, клинически проявляется поражением экзокринных желез всех органов и систем, как правило, имеет тяжелое течение и прогноз. В РФ средний возраст смерти составляет  $17,3 \pm 10,7$  года. В 95% случаев причиной летального исхода является бронхолегочное поражение. Поэтому представляется актуальным поиск новых решений в терапии данного заболевания, научном обосновании

Актуальность диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны, посвященной оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков, не вызывает сомнений. Цель и задачи исследования полностью отвечают актуальности озвученной проблемы.

Научная новизна исследования базируется на следующих полученных результатах: автором установлена распространенность муковисцидоза (далее МВ) и создан регистр пациентов с МВ в Сибирском федеральном округе. Выявлено 39 генетических вариантов гена *CFTR*. Показано, что у 84,8% пациентов округа выявленный генотип сопряжен с тяжелым течением

заболевания. Определены особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов у пациентов с МВ в зависимости от возраста и выявленных генотипов генов *CYP2C9*, *GSTP1* и *CFTR*. Так, автором установлена связь между фармакокинетическими параметрами ципрофлоксацина и полиморфными вариантами генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Выявлено, что носители «быстрых» и «нормальных» генотипов генов ферментов биотрасформации 1 и 2 фаз имеют более низкие фармакокинетические параметры, что в сочетании с особенностями фармакокинетики при МВ может быть предиктором неэффективности проводимой терапии ципрофлоксацином.

Важным с точки зрения новых научных данных и практической ценности являются установленная связь между фармакокинетикой дорназа альфа и полом пациента, индексом массы тела и применением ингаляционных глюкокортикостероидов; а также - отсутствие связи с генотипом гена *CFTR*, микробиологическим профилем в дыхательных путях, распространенностью бронхоэктазов. В работе доказано повышение уровня нуклеазной активности после ингаляции муколитического препарата дорназа альфа. При прогрессировании заболевания с развитием БЭН происходит снижение нуклеазной активности, поэтому повышение суточной дозы дорназы альфа является патогенетически обоснованным. Полученные результаты могут быть использованы при разработке новых режимов дозирования дорназы альфа в свете знаний о роли внеклеточной ДНК в патогенезе МВ.

Важное практическое значение имеют: - рекомендованный автором режим назначения антибактериальной терапии в зависимости от возраста пациентов; - персонифицированный подход в назначении ципрофлоксацина, основанный на фармакогенетическом анализе; - увеличение дозирования препарата дорназа альфа при тяжелом течении заболевания с низким нутритивным статусом и в фазу обострения бронхолегочного процесса.

Методическая часть работы выполнена на высоком уровне с использованием молекулярно-генетических, клинических, функциональных, микробиологических и биохимических методов.

Автореферат имеет четкую логическую структуру. В автореферате отражены все виды проведенных исследований, раскрыта новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены практические рекомендации. Выводы работы, научные положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и не вызывают сомнений, анализ полученных данных проведен с помощью адекватных статистических методов. Результаты работы широко представлены на конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS, и 2 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК при Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к автореферату не возникло.

В порядке дискуссии является возможным обсудить следующий вопрос:

1. Указанный в практических рекомендациях режим дозирования препарата амоксициллин/клавуланат автор рекомендует назначать в период обострения бронхолегочного процесса, присоединении рекуррентной инфекции или с профилактической целью? В зависимости от этих позиций, какова должна быть длительность назначения препарата?

### **Заключение**

Диссертационная работа Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков» является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научной задачи по повышению эффективности проводимой муколитической и антибактериальной терапии больных муковисцидозом. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21. Педиатрия.

заведующий кафедрой факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный Медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Левчук Лариса Васильевна

Подпись д.м.н., доцента Левчук Л.В.  
ЗАВЕРЯЮ:  
Начальник Управления кадровой политики и правового обеспечения ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



*Poljak*

Поляк Наталья Александровна

«24» августа 2023 года

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3  
Тел. (343) 214-86-52, факс 371-64-00  
E-mail: usma@usma.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков», представленной к защите в диссертационный совет ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

Муковисцидоз - одно из частых моногенных заболеваний, характеризующееся быстрым прогрессирующим течением, с вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем. Хронический инфекционно-воспалительный процесс в бронхолегочной системе определяет объем проводимой терапии, включающей в себя антибактериальные и мукоактивные препараты. До настоящего времени вопросы прогнозирования эффективности терапии и риска развития нежелательных реакций при муковисцидозе изучены недостаточно. Пациенты с муковисцидозом обладают уникальной фармакокинетикой в сравнении с больными без муковисцидоза. Течение заболевания отличается клиническим разнообразием, что не всегда возможно объяснить различными генетическими вариантами. Зачастую пациенты с одинаковыми патогенными вариантами гена *CFTR* дают различный клинический ответ на фармакотерапию. В связи с этим является актуальным исследованием факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику препаратов при муковисцидозе.

В диссертационной работе Кондаковой Ю.А. представлен Регистр пациентов Сибирского федерального округа. Изучены особенности течения МВ в округе. Дано описание генетического разнообразия вариантов гена *CFTR*, функции легких, микробиологического профиля в респираторном тракте. Выделены особенности антибактериальной и муколитической терапии у пациентов разных возрастных групп. Впервые исследована зависимость фармакокинетических параметров амоксициллина от клинико-генетических характеристик детей и подростков с

муковисцидозом в рамках многоцентрового исследования. Продемонстрировано влияние генов ферментов биотрансформации на фармакокинетику ципрофлоксацина. Дано описание роли внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы при муковисцидозе. Оценены уровни внеклеточной ДНК и нуклеазной активности при разных показателях легочной функции в зависимости от возраста пациентов, микробиологического статуса респираторного тракта и фазы течения бронхолегочного процесса. Исследована динамика нуклеазной активности плазмы на фоне приема ингаляционного муколитического препарата дорназы альфа. На основании полученных результатов фармакокинетических исследований предложены оптимальные режимы дозирования препаратов амоксициллина с учетом возраста пациентов. Установлено, что пациенты носители «нормальных» или «быстрых» полиморфизмов генов биотрасформации находятся в группе риска по неэффективности проводимой терапии ципрофлоксацином, что следует учитывать при выборе режима дозирования препарата, особенно в схемах эрадикации.

Автореферат диссертации написан в традиционном стиле и является кратким содержанием научного исследования. В автореферате представлены основные результаты исследования, а также методы, использованные в работе. Результаты исследования доложены на международных и всероссийских научных форумах и полностью опубликованы в рецензируемых журналах, в том числе в 4 статьях, рекомендованных РУДН и ВАК при Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к научной работе при чтении автореферата не имею.

Таким образом, анализ основных положений работы, представленных в автореферате, позволяет считать, что диссертационное исследование Кондаковой Юлии Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи по оптимизации лечения детей и подростков с муковисцидозом на основе клинико-фармакологического подхода.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II

Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019г., а её автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

Заведующий кафедрой детских болезней бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», доктор медицинских наук (3.1.21), профессор



Мещеряков Виталий  
Витальевич

Подпись д-ра мед. наук. профессора Мещерякова В.В. заверяю  
Начальник отдела кадров БУ ВО «Сургутский государственный университет»



Шишкова Оксана  
Николаевна



«05» сентября 2023 г.

628412, Уральский федеральный округ,  
Ханты-Мансийский автономный округ-Югра,  
г. Сургут, проспект Ленина, д. 1.  
контактный телефон: 8(3462) 762900  
e-mail: secretar@surgu.ru



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков», представленной к защите в диссертационный совет ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

Диссертация Кондаковой Ю.А. посвящена проблемам фармакотерапии бронхолегочного поражения при муковисцидозе (МВ) у пациентов младше 18 лет. В введении автор указывает что в настоящее время число исследований посвященный фармакокинетики и фармакогенетике при муковисцидозе органичено. В большинстве исследований изучение фармакокинетики препаратов при муковисцидозе проводится в сравнении со здоровыми субъектами. Муковисцидоз характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений, что можно объяснить большим количеством вариантов гена трансмембранного регулятора проводимости МВ. Клинический полиморфизм может обуславливать разный клинический ответ в ходе лечения. Необходимость разработки алгоритмов персонализированного применения лекарственных препаратов для пациентов с МВ очевидна, однако какие факторы необходимо учитывать для выбора индивидуального режима дозирования конкретному пациенту.

В данном диссертационном исследовании проведено изучение фармакокинетических параметров (ФКП) амоксициллина, являющегося препаратом первого выбора в терапии стафилококковой инфекции при МВ. Также оценены ФКП ципрофлоксацина – фактически единственный антибактериальный препарат для перорального приема в педиатрической практике, который успешно применяется в терапии синегнойной инфекции. Проведена оценка влияния на ФКП пола, генотип F508del/F508del, мекониевого илеуса в анамнезе, поражение печени с циррозом и без цирроза, уровня панкреатической эластазы, возраста. Получены данные о зависимости ФКП от возраста пациента. Выявлено, что клиренс

амоксциллина достоверно снижается с возрастом, подобная тенденция получена и при приеме ципрофлоксацина. Изучены ФКП ципрофлоксацина в зависимости от типа метаболизма пациента, полученные данные помогут спрогнозировать ответ на антибактериальную терапию. Основываясь на полученных данных ФК амоксициллина и фармакогенетики ципрофлоксацина можно индивидуально подобрать дозу и кратность в зависимости от возраста пациента.

В ходе исследования проводится анализ уровня внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы у больных МВ. Получены интересные данные, что по мере прогрессирования заболевания происходит снижение нуклеазной активности плазмы у больных МВ. В будущем эти данные могут послужить основой для разработки новых эффективных схем лечения не только МВ, но и других хронических заболеваний.

В целом, судя по автореферату, позволяет считать, что диссертационное исследование Кондаковой Юлии Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научной задачи разработать клинико-фармакологический подход к усовершенствованию муколитической и антибактериальной терапии больных муковисцидозом.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21 Педиатрия.

Проректор по учебной работе,  
доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой  
госпитальной педиатрии с курсом  
ДПО ФГБОУ ВО «Омский  
государственный  
университет»  
здравоохранения  
федерации

Министерства  
Российской Федерации



Е.Б. Павлинова

Подпись Павлиновой Е.Б.

заверяю

Начальник управления кадров

В.И. Луговой