ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Казакова Алексея Владимировича на тему «Оптимизация гепатопротективной терапии у больных туберкулезом органов дыхания с учетом оценки генетического полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с помощью биологических чипов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

Актуальность диссертационного исследования А. В. Казакова несомненна, так как оно касается важнейшей проблемы современной фтизиатрии – повышения эффективности лечения больных туберкулезом. Одним из препятствий к достижению высоких показателей эффективности лечения не только Российской Федерации, но и в мире является высокая частота нежелательных побочных реакции на противотуберкулезные препараты, в том числе гепатотоксических реакций. Своевременная профилактика таких реакций способствует осуществлению основных принципов эффективного лечения больных туберкулезом – длительности и непрерывности. Автор решил поставленные задачи на высоком научном и методологическом уровне с применением генетического анализа, в том числе с помощью биологических чипов.

Научная новизна и практическая значимость. Полученные автором результаты подтверждают достаточно высокую частоту развития гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты первого ряда (более 24%). На первом этапе исследования определена частота гепатотоксических побочных реакций и установлены мутации в генах-кандидатах, которые могут статистически значимо повышать риск развития этих реакций. На втором этапе показано эффективное применение полученных данных о генетических предикторах гепатотоксических реакций с целью профилактического назначения гепатопротекторов пациентам с повышенным риском таких реакций. В результате фармакокинетического исследования, проведенного диссертантом, не выявлены взаимосвязи между развитием гепатотоксических реакций и концентрацией противотуберкулезных препаратов в крови пациентов.

Путём генетического анализа показана роль генотипа AA олигонуклеотидной последовательности rs1799931, генотипов AA и AG олигонуклеотидной последовательности rs1799930, генотипов TT или CT олигонуклеотидной последовательности rs1041983 гена *NAT2* в повышении риска гепатотоксических нежелательных побочных реакций при приеме противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом. Практическое использование полученной новой научной

информации позволило уменьшить частоту развития гепатотоксических реакций у пациентов.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы. Результаты проведенного исследования расширяют существующие возможности гепатопротективной терапии у больных туберкулезом органов дыхания. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели и задач исследования. Вместе с представительной выборкой (184 больных) и корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 18 печатных работах, в том числе в 12 научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, и в 6 статьях в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Принципиальных замечаний по автореферату диссертации Казакова А.В. нет.

Заключение. Анализ автореферата позволяет сделать заключение, что диссертация Казакова Алексея Владимировича «Оптимизация гепатопротективной терапии у больных туберкулезом органов дыхания с учетом оценки генетического полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с помощью биологических чипов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы по оптимизации лечения больных туберкулезом, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России д.м.н., профессор Сметанин А.Г.

04 июня 2021 года

Подпись заверяю Начальник управления кадр Т.И. Якимен

656038, Российская Федерация, Алтайский край,
г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
+7(3852) 566-800; https://www.asmu.ru