ОТЗЫВ

профессора, доктора медицинских наук Везиковой Натальи Николаевны на автореферат диссертации Девальд Инессы Валерьевны «Ревматоидный артрит: стратегия персонификации базисной терапии метотрексатом на основании клинико-фармакогенетических маркеров», специальность 3.1.27 Ревматология

Актуальность и новизна исследования

Лечение ревматоидного артрита, аутоиммунного заболевания с тяжелым деструктивным поражением суставов, несмотря на широкий арсенал синтетических и генно-инженерных биологических препаратов, основано на эмпирическом подходе. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита направлена на достижение ремиссии заболевания, рекомендуя метотрексат препаратом первой линии. Персонализированный подход к выбору фармпрепарата не разработан и сохраняется проблема развития побочных действий и неэффективности медикаментозной терапии.

Индивидуальный ответ на лекарственный препарат, определяющий фармакологические эффекты, во многом объясняется генетическими особенностями пациентов. Изучение полиморфных маркеров, кодирующих фармакокинетику и фармакодинамику метотрексата, и клинико-лабораторных особенностей пациентов с ревматоидным артритом до настоящего времени не проводилось в Российской Федерации. Диссертационное исследование Девальд И.В. ставит амбициозную задачу решения этих проблем, что не заставляет сомневаться в актуальности выбранной темы.

Несомненным достоинством работы является тщательная проработка дизайна исследования, реализация которого проведена последовательно. Результаты каждого этапа суммированы и выделены наиболее перспективные для практического использования, что отражается в итоговом алгоритме. Проведенная оценка клинических маркеров терапевтического ответа на метотрексат позволила выделить наиболее значимые маркеры с точки зрения формирования неответа на препарат: молодой возраст, высокий индекс массы тела, курение и высокая активность забо-

левания. Побочные действия метотрексата наиболее прогнозируемы при оценки аллельных полиморфизмов: фармакогенетическая модель показала самую высокую диагностическую значимость 80.4. Для реализации фармакогенетического раздела охвачены аллельные полиморфизмы генов, кодирующие все этапы метаболизма метотрексата: *SLC19A1* rs1051266, *ABCB1* rs1128503 и rs2032582, *GGH* rs3758149, *FPGS* rs4451422 и rs1544105, *MTHFR* rs1801131 и rs1801133, *ATIC* rs2372536, *ADA* rs244076, *AMPD1* rs17602729, *ITPA* rs1127354 Автором получены интересные данные, которые отвечают запросам теоретической и практической медицины сегодняшнего дня и имеют перспективу дальнейшего развития. Приведенные результаты можно классифицировать как новые и обоснованные.

Исследование проведено на большом клиническом материале (294 пациента с ревматоидным артритом, у 124 из которых метотрексат был неэффективен и 170 пациентов составили группу ответчиков на фармпрепарат. Статистическая обработка полученных данных и их анализ проведены корректно с использованием простых и многофакторных методов.

Впервые проведенное исследование в отечественной ревматологии имеет как научную, так и практическую значимость. Внедрение разработанного итогового алгоритма в клиническую практику позволит индивидуализировать терапию, снизив вероятность неэффективности и побочных действий метотрексата. Использование научного подхода имеет большие перспективы как в ревматологии, так и в медицине в целом.

Содержание автореферата дает полное и четкое представление о содержании всех частей диссертации. Сформулированные автором выводы логичны и вытекают из содержания диссертационной работы. Научные труды, опубликованные автором по теме диссертации, полностью отражают ее суть. Критических замечаний к автореферату и исследовательской работе Девальд И.В. нет.

Заключение

На основании представленного автореферата диссертационная работа Девальд Инессы Валерьевны «Ревматоидный артрит: стратегия персонификации базисной терапии метотрексатом на основании клинико-фармакогенетических маркеров»,

является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, обладает несомненной научной новизной и практической значимостью.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными в постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.27 Ревматология.

Заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института им. Профессора А.П. Зильбера Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»
доктор медицинских наук профессор
Везикова Наталья Николаевна

«_27_» февраля 2025г.
Адрес: 185035, Петрозаводск, ул. Красноармейская, д. 31
Телефон: +7(911) 401-40-21; +7(900) 464-86-17
https://petrsu.ru/, e-mail: vezikov23@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук профессора Везиковой Натальи Николаевны заверяю.

«27» февраля 2025 г.

Подпись руки Везиковой Натальи Николаевны
УДОСТОВЕРЯЮ.
Уч. секретарь ученого совета Девлетьярова Л.А.
«27» февраля 2025 г.