ОТЗЫВ
на автореферат диссертации
Девальд Инессы Валерьевны
«Ревматоидный артрит: стратегия персонификации базисной терапии метотрексатом на основании клинико-фармакогенетических маркеров»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология (медицинские науки)

Актуальность и новизна исследования

Современной доктриной определена амбициозная цель лечения ревматоидного артрита (РА) – достижение максимально глубокой и устойчивой ремиссии. Среди «базисных» противоревматических препаратов первой линии ключевое значение принадлежит метотрексату. Вопросы титрации в пределах регламентированного терапевтического диапазона и скорость эскалации дозировки препарата на практике базируются на эмпирическом подходе. Персонализированная терапевтическая стратегия остается нерешенной задачей и является предметов научного поиска. Фармакогенетика, включающая изучение роли полиморфных маркеров, участвующих в процессах метаболизма и фармакокинетики метотрексата, является перспективным научным направлением, комплексных исследований в этой области в Российской Федерации до настоящего времени не проводилось. Таким образом, актуальность и новизна исследования, выполненного Девальд И.В., не вызывает никаких сомнений.

Оценка содержания автореферата

Диссертационное исследование является многокомпонентной работой, в которой поставлены и успешно решены несколько достаточно объемных задач. Проведена оценка клинико-лабораторных маркеров эффективности и побочных действий метотрексата; разработаны праймеры для реализации фармакогенетических задач; изучены 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*; созданы прогностические модели эффективности и побочных действий метотрексата.

Исследование проведено на большом клиническом материале (294 пациента с ревматоидным артритом, у 124 из которых метотрексат был неэффективен и 170 пациентов составили группу «ответчиков»). Статистическая обработка полученных данных и их анализ проведены на очень высоком уровне с корректным использованием комплекса статистических методов. Хорошо спланированный ди-

зайн диссертационного исследования определяет достоверность полученных результатов.

Проведенная оценка клинических и фармако-генетических факторов эффективности метотрексата имеет как научную, так и практическую значимость. Созданные модели терапевтического ответа и побочных действий метотрексата при ревматоидном артрите позволят проводить отбор пациентов для терапии, уменьшая риск формирования профиля «трудного к лечению» ревматоидного артрита на первой фазе терапии. Внедрение в клиническую практику разработанного единого алгоритма, объединяющего клинико-фармакогенетические показатели, позволит персонализировать терапию метотрексатом. Использованные в работе Девальд И.В. подходы могут быть экстраполированы на другие подобные исследования как в ревматологии, так и других направлениях медицины. Диссертационное исследование имеет очевидные перспективы – установленные автором закономерности являются хорошим заделом, требующим дальнейшего изучения; будут интересны фармако-экономические результаты внедрения представленных алгоритмов в клиническую практику.

Приведенные результаты можно классифицировать как новые, обоснованные и имеющие большое научно-прикладное значение. Основные положения и результаты работы широко обсуждены профессиональным сообществом – доложены на большом количестве научно-практических форумов; опубликованы в ведущих российских рецензируемых научных журналах. На основании результатов исследования автором получены три свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Содержание автореферата дает полное и четкое представление о содержании диссертации. Сформулированные автором выводы логичны, закономерно отражают полученные результаты. Критических замечаний к 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 Прави-

тельства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 16.10.2024 №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.27. Ревматология (медицинские науки).

Проректор по научной и клинической работе,
заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней и терапии с курсом ПО
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России,
д.м.н., профессор П.А. Шестерня

24.02.2025

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: Россия, 660022, Красноярский край, город Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1
Тел.: +7 (391) 228-08-65
E.mail: rector@krasgmu.ru
Сайт учреждения: www.krasgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шестерни Павла Анатольевича заверяю
Ермичева Елена Валерьевна - начальник отдела кадров ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

