

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России

д.м.н, профессор, академик РАН



В.В. Фомин

2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Токаревой Натальи Сергеевны на тему: «Клинико-фармакологическая оценка лекарственно-индуцированных поражений печени у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Проблема лекарственных поражений печени на фоне COVID-19 приобрела особую актуальность в контексте пандемии. С одной стороны, сам вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение печени через цитокиновый шторм, гипоксию и прямое цитотоксическое действие, что делает ее более уязвимой. С другой стороны, вынужденная полифармация, включающая одновременное назначение жаропонижающих, антибактериальных, противовирусных и иммуносупрессивных препаратов, создает значительную лекарственную нагрузку на печень. Все это приводит к сложному выбору между необходимостью проведения агрессивной терапии для борьбы с жизнеугрожающей инфекцией и потенциальной гепатотоксичностью назначаемых препаратов.

В проведенном диссертационном исследовании затрагивается проблема необходимости разработки мер, направленных на повышение безопасности и оптимизацию терапии пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках диссертационного исследования проведен комплексный анализ научной литературы и клинических данных пациентов с COVID-19.

Впервые разработаны критерии стратификации гепатотоксичных лекарственных средств по категориям высокого и возможного риска развития ЛПП.

Впервые изучен объем потребления препаратов высокого и возможного риска развития ЛПП в инфекционных отделениях Волгоградской области.

В ходе фармакоэпидемиологического исследования «случай-контроль» установлена достоверная связь между применением трех и более гепатотоксичных препаратов и повышением уровня печеночных трансаминаз у госпитализированных пациентов с COVID-19 при исходной активности АЛТ менее 1 верхней границы нормы.

Впервые проанализирована динамика активности печеночных ферментов у пациентов с подозрением на ЛПП, которая продемонстрировала закономерное снижение их активности после отмены причинного препарата и назначения гепатопротекторной терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные в диссертационном исследовании автором, могут служить обоснованием необходимости разработки и внедрения в

клиническую практику алгоритма принятия решений для врачей-специалистов по вопросам безопасности фармакотерапии при назначении противовирусных и противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с COVID-19 и в условиях, требующих назначения новых лекарственных препаратов, в том числе прошедших ускоренную процедуру регистрации/препаратов применяемых «off-label».

Обоснованность и достоверность результатов и выводов

Достоверность полученных данных обеспечивается использованием адекватных средств и методов проведения диссертационного исследования, современных методов статистической обработки результатов. Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным количеством отобранных медицинских карт пациентов в исследование, использованием методов соответствующим целям и задачам исследования, и адекватной обработкой полученных данных.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, который включает 156 источников и приложения. Иллюстрирована 12 таблицами и 10 рисунками.

Во введении описаны актуальность темы диссертационного исследования, степень разработанности, цели, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов

исследования в практику, методология и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, объем и структура диссертации.

В первой главе автор на высоком профессиональном уровне с учетом данных современных источников научной литературы привел литературный обзор по теме диссертации, отражающий современные представления о проблеме лекарственных поражений печени при COVID-19, их патогенезе и методах коррекции.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные при проведении диссертационного исследования, приведены критерии включения, невключения и исключения для исследования «случай-контроль» методом подбора пар и когортных исследований безопасности ремдесивира и применения гепатопротекторов у пациентов с возможным лекарственным поражением печени.

В третьей, четвертой, пятой и шестой главах представлены результаты собственных исследований согласно поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

В седьмой главе представлено обсуждение результатов собственных исследований и сравнение их с результатами других подобных исследований.

Завершается диссертация заключением, выводами, практическими рекомендациями, которые логично вытекают из содержания работы и соответствуют задачам исследования.

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), а именно пунктам:

16. Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции;

18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний.

Внедрение в клиническую практику и рекомендации по использованию результатов исследования

Полученные результаты исследования риска развития лекарственных поражений печени внедрены в образовательный процесс студентов по дисциплине «Клиническая фармакология» на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии и слушателей курсов ДПО и ординаторов Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, а также в клиническую деятельность ГБУЗ "Городская клиническая больница № 3" г. Волжского.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

Автором по теме диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, из них 9 в ВАК рецензируемых научных журналах, в том числе две статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. Материалы диссертации обсуждались на всероссийских и международных конференциях.

Личный вклад автора является определяющим. Автор принимал непосредственное участие в реализации на всех этапов диссертационного исследования: в постановке проблемы, ее научном анализе, постановке целей и задач исследования, в разработке методологических подходов, в сборе и обработке клинических данных, в анализе и обобщении полученных результатов. Все разделы диссертации написаны лично автором.

Замечания к работе

В целом диссертация производит благоприятное впечатление. Существенных замечаний по работе нет. Однако в ходе рассмотрения диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1. Какие сопутствующие заболевания или особенности течения COVID-19 повышают риск гепатотоксичности препаратов?
2. Какие другие биомаркеры, в т.ч. фармакогенетические, гепатотоксичности, кроме трансаминаз могут использовать для выявления лекарственного поражения печени?

Заключение

Диссертация Токаревой Натальи Сергеевны на тему «Клинико-фармакологическая оценка лекарственно-индуцированных поражений печени у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является законченной научной квалификационной работой, в которой автором решена актуальная научно-практическая задача по оптимизации безопасности терапии у пациентов с COVID-19 стационарного звена здравоохранения и предотвращению развития тяжёлых лекарственных поражений печени на фоне применения потенциально гепатотоксичных противовирусных препаратов, препаратов для патогенетической терапии, лекарственных средств для лечения сопутствующей патологии.

По актуальности, научной новизне, обоснованности выводов, рекомендаций и практической значимости диссертационное исследование Токаревой Натальи Сергеевны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Токаревой Н.С. обсужден и одобрен на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «10» 11 2025 Протокол № 14.

Отзыв составил:

заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, академик РАН

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Сычев Дмитрий Алексеевич

«14» 11 2025 г.

Подпись заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ДПО РМАНПО
Минздрава России,
д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарева

В диссертационный совет 21.2.005.02
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов д. 1)
В аттестационное дело
Токаревой Натальи Сергеевны

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Фомин Виктор Викторович доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, и.о. ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Фомин Виктор Викторович доктор медицинских наук (14.01.04 - Внутренние болезни, 14.00.48 – Нефрология), профессор, академик РАН И.о. ректора, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Сычев Дмитрий Алексеевич доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, профессор РАН, академик РАН заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала
Список основных публикаций работников	1. Патология печени при COVID-19 / С. Ф. Красненкова, О. В. Зайратьянц, К. Ю.

РМАНПО по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	Мидибер, Л. М. Михалева // Архив патологии. – 2025 – Т. 87, № 1 – С. 53-59. – DOI 10.17116/patol20258701153. 2. Роль фармакогенетических факторов в прогнозировании риска развития лекарственного поражения печени на фоне терапии ремдесивиром: обсервационное проспективное открытое контролируемое исследование / А. В. Крюков, И. И. Темирбулатов, И. В. Сычев [и др.] // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2025 – № 2(32). – С. 22-24. – DOI 10.33920/med-13-2502-02. 3. Эпидемиологические особенности коронавирусной инфекции COVID-19. Социальные факторы эпидемического процесса / Е. А. Медведева, Г. Г. Марьин, А. А. Плоскирева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2025 – Т. 15, № 2 – С. 21-27. – DOI 10.18565/epidem.2025.15.2.21-27. 4. Анализ структуры распределения генетических биомаркеров безопасности этиотропных препаратов для лечения COVID-19 у представителей этнических групп Поволжья и Дальнего Востока / С. Н. Тучкова, Ш. П. Абдуллаев, Н. П. Денисенко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2024 – Т. 69, № 9-10. – С. 24-30. – DOI 10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-24-30. 5. Ассоциация между генетическими полиморфизмами CES1, CYP3A и гепатотоксичностью ремдесивира у пациентов с COVID-19 / И. И. Темирбулатов, Ш. П. Абдуллаев, Н. П. Денисенко [и др.] // Фарматека. – 2024 – Т. 31, № 6 – С. 112-117. – DOI 10.18565/pharmateca.2024.6.112-117.
---	---

Адрес ведущей организации

Индекс	125993
Субъект РФ/Зарубежье	Город Москва
город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	2/1. стр. 1
Телефон	(499) 252-21-04
e-mail	rmapo@rmapo.ru
Web-сайт	http://www.rmapo.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
и.о. ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Фомин Виктор Викторович

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Фомина Виктора Викторовича удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна