



## ВІДГУК

офіційного опонента Бутова Д.О.

на дисертаційну роботу Полуденко Г.О.

на тему «Клініко-фармакологічні особливості цитохрому-P4503A4 при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень»  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань  
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

### *Актуальність обраної теми*

На сьогоднішній день туберкульоз (ТБ) є серйозною проблемою глобальної системи охорони здоров'я, яка має величезне соціальне і економічне значення. За оцінками ВООЗ, у 2021 році Україна посідає друге місце за кількістю випадків захворювання на ТБ серед 53 країн Європейського регіону ВООЗ та є одним із світових лідерів за поширеністю резистентних форм даної нозології.

Крім того, одна з актуальних проблем на сьогоднішній день, як в світі так і в Україні є вплив побічних дій проти-ТБ препаратів у результаті їх токсичного впливу. Сьогодні незаперечним є той факт, що особливості перебігу захворювань та результат лікування залежать від фармакогенетичних особливостей людини. Проблема відмінностей щодо ефективності і побічних ефектів при призначенні одних і тих самих препаратів різним особам є однією з найбільш складних в сучасній медицині. Відомо, що генетичний поліморфізм у людини може впливати на метаболізм і транспорт ліків або їх фармакологічну активність під час лікування. Так наприклад, генетичний поліморфізм впливає на активність низки цитохромів (СYP) 450, таких як СYP 2C9, 2C19, що може змінити концентрацію і ефективність низки препаратів, наприклад фенітоїну, клопідогрелу, варфарину тощо. Добре відоме значення швидкості ацетилювання ізоніазиду в печінці на його вміст в крові і ефективність лікування.

Відомо про значні міжетнічні відмінності щодо поширеності тих або інших генотипів СYP, що, зрозуміло, визначає різну активність препаратів серед різних етнічних груп. Тому доцільним є проведення національних досліджень для визначення поліморфізму генів, що контролюють процеси біотрансформації ліків, що в свою чергу має поліпшити ефективність і безпечність лікування багатьох захворювань, зокрема туберкульозу. Водночас в Україні наявні лише поодинокі дослідження щодо поліморфізму генотипів СYP.

Підбиваючи підсумки, слід визначити, що дисертаційна робота Полуденко Г.О., присвячена виявленню впливу генетичних особливостей хворих, що пов'язані з біотрансформацією протитуберкульозних препаратів, на перебіг протитуберкульозної терапії лікування і ризик гепатотоксичності під час протитуберкульозної терапії, є актуальною та важливою для медицини, клінічної фармакології та фтизіатрії.

#### ***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами***

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної фармації з курсом клінічної фармакології і кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету, затвердженої МОЗ України, і є фрагментом НДР “Персоніфікація лікування і розробка нових біологічно активних речовин у оптимізації фармакотерапії низки соціально значущих захворювань” (№ держреєстрації 0121U107508), у проведенні яких дисертант є співвиконавцем.

#### ***Новизна дослідження отриманих результатів***

Вперше в Україні за допомогою полімеразно ланцюгової реакції досліджено поліморфізм гену детоксикації ксенобіотиків *CYP3A4* серед здорових донорів і хворих на туберкульоз в Одеському регіоні України. Доведено, що поліморфізм локусу *CYP3A4\*1B* впливає на концентрацію рифампіцину та перебіг протитуберкульозної терапії, водночас поліморфізм локусу *CYP3A4\*1G* впливає на ризик медикаментозного ураження печінки.

### ***Теоретичне значення результатів дослідження***

Проведення низки експериментальних дослідів з використанням фармакогенетичних, біохімічних, молекулярно-біологічних та статистичних методів дослідження дозволило визначити фармакогенетичні фактори хворих, що впливають на ефективність і токсичність терапії туберкульозу.

З теоретичної точки зору важливим є доведення впливу поліморфізму гену біотрансформації *CYP3A4* на рівень протитуберкульозних препаратів в крові хворих на туберкульоз, на ефективність і ризик токсичності протитуберкульозної хіміотерапії під час стаціонарної фази лікування.

Узагальнення отриманих результатів створює передумови щодо розробки нових експериментально обґрунтованих лікувально-діагностичних заходів при туберкульозі.

### ***Практичне значення результатів дослідження***

Наведені дані щодо поліморфізму гену біотрансформації ксенобіотиків *CYP3A4* у мешканців Одеського регіону мають значення для вибору оптимальної дози низки лікарських препаратів, які є субстратом для вказаного ферменту. Обґрунтовано доцільність дослідження генетичних особливостей *CYP3A4* хворих на туберкульоз як важливого прогностичного маркера перебігу і наслідків лікування, а також розвитку побічних ефектів.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес кафедри фармакології і кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету, в лікувально-діагностичну роботу КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб ООР».

### ***Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій***

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи Полуденко Г.О. базуються на дослідженнях, які проведені із залученням 105 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та відносно здорових волонтерів.

Застосоване число досліджень, експериментальної та контрольної групи є статистично достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Адекватна статистична обробка числових даних підтверджує обґрунтованість зроблених висновків дисертації, достовірність і вірогідність основних положень і висновків, сформульованих в дисертації. Коректне використання дисертантом сучасних експериментальних методів є запорукою обґрунтованості отриманих результатів.

***Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій***

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 5 статей в наукових журналах, рекомендованих МОН України (з них 5 у наукометричних журналах, в тому числі 1 стаття у виданні наукометричної бази Scopus), 1 стаття - в іноземних виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз, 13 тез доповідей на конференціях, з'їздах та конгресах.

Основні положення і результати дисертаційної роботи були апробовані на наступних науково-практичних конференціях:

- XXXIII Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2016);

- Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених (м. Одеса, 2016; 2017; 2018);

- V національний з'їзд фармакологів України «Фармакологія та раціональна фармакотерапія» (м. Запоріжжя, 2017);

- 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology «Pharmacology for the future. Science, drug development and therapeutics» (Kyoto, Japan, 2018);

- I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 2018);

- International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries» (Lublin, Poland, 2019);

- П'ята наук.-практ. конф. з міжн. участю, присвячена пам'яті проф. Вікторова О.П. «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування»;

- IV Міжнародна наук.-практ. конф. «Ліки – людині» «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2020);

- Міжнар. дистанційна наук.-практ. конф. «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology» (м. Харків, 2021);

- 52nd World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) (virtual event, 2021).

### ***Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому***

Дисертаційна робота Полуденко Ганни Олексіївни викладена українською мовою і оформлена відповідно офіційних вимог МОН України. Її викладено на 167 сторінках комп'ютерного тексту. Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел і додатку. Робота ілюстрована 34 таблицями і 38 рисунками. Список використаної літератури включає 121 джерел, з них 42 – кирилицею.

У «Вступі» дисертантом визначена загальнотеоретична важливість наукового дослідження фармакогенетичних факторів хворих, що впливають на ефективність і токсичність терапії ТБ. Автор об'єктивно висвітлює існуючі суперечливі моменти в клінічній фармакології і фтизіатрії, особливо ті, які торкаються генетичних особливостей людини, що визначають відмінності у швидкості біотрансформації ліків. Дисертант логічно обґрунтовує ті позиції, які послужили поштовхом для проведення низки наукових досліджень, які становлять підґрунтя теперішньої дисертаційної роботи. Чітко сформульована мета роботи, яка полягає у вивченні впливу генетичних особливостей *CYP3A4* хворих, що пов'язані з біотрансформацією проти-ТБ препаратів, на

ефективність і безпечність лікування, а також п'ять конкретних задач, вирішення яких забезпечить, на думку автора, досягнення цієї мети. У “Вступі” також охарактеризовані наукова новизна і практичне значення отриманих результатів та особистий внесок дисертанта у виконання та узагальнення результатів досліджень.

В першому розділі роботи – огляді літератури, який включає два підрозділи, – наведені дані численних наукових джерел стосовно впливу фармакогенетичного фактору в лікуванні багатьох захворювань, зокрема ТБ. Спочатку автор обґрунтовує необхідність національних скринінгових досліджень поліморфізму генів біотрансформації ліків. Наведено дані про застосування фармакогенетичних досліджень в практичній медицині на теперішній час. Також в огляді літератури наведено сучасний стан і актуальні проблеми сучасної фтизіатрії. Автор показує, що значна поширеність ТБ і недоліки існуючих схем лікування потребують подальших пошуків шляхів поліпшення лікування, включаючи і фармакогенетичні дослідження у хворих на туберкульоз, і аналіз фармакокінетичних показників проти-ТБ препаратів у хворих під час хіміотерапії. Загалом розділ огляд літератури написано стисло, водночас інформативно з посиланням на важливі джерела.

В другому розділі дисертаційної роботи “Матеріал і методи дослідження” наведені основні фармакогенетичні методики дослідження, особливості полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наведенням послідовностей праймерів, умов проведення реакцій і ендонуклеазного аналізу. Наведено умови біохімічних досліджень – визначення вмісту ізоніазиду і рифампіцину в крові хворих на ТБ легень. Прискіпливо описані особливості статистичного аналізу отриманих результатів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений дослідженню поліморфізму гену біотрансформації *CYP3A4* серед здорових індивідів і хворих на туберкульоз в Одеському регіоні. Викладення власних результатів зроблено згідно поставлених завдань та загальної мети дослідження. Встановлено, що поліморфізм *CYP3A4* в Україні є близьким до аналогічних

показників європейських країн, водночас у хворих на ТБ легень генотип *\*I/\*I* зустрічався дещо частіше, ніж у здорових осіб (91,4% проти 81,6%).

У наступних розділах власних досліджень проведено аналіз клінічних наслідків генетичних відмінностей хворих на ТБ і особливостей перебігу інтенсивної фази лікування ТБ. В розділі 4 проведено аналіз зв'язку між біохімічними показниками і генетичним поліморфізмом *CYP3A4* у хворих на ТБ. Доведено, що у носіїв генотипів *\*AA* і *\*IG/IG* спостерігались вища активність маркерів цитолізу і холестазу, ніж у носії генотипів *\*AG* і *\*I/\*I* відповідно.

В передостанньому - п'ятому розділі проаналізовано особливості перебігу туберкульозу легень під час інтенсивної фази лікування в залежності від поліморфізму генів *CYP3A4*. Так, встановлено, на момент завершення інтенсивної фази лікування у носіїв генотипу *\*AG* процес туберкульозного обмінення легеневої тканини спостерігався в 3 рази частіше, ніж серед хворих з генотипом *\*AA*, при цьому хворі з генотипом *\*AG* в 2,1 рази частіше зберігали бактеріовиділення, ніж носії генотипу *\*AA*.

В розділі 6 міститься аналіз та узагальнення отриманих у дисертації даних. У цьому розділі автор зі знанням предмету аналізує результати дослідження фармакогенетичних особливостей хворих на туберкульоз легень для перебігу стаціонарної фази лікування і ризику розвитку гепатотоксичності. Висновки дисертації чітко сформульовані. Їх зміст повністю підтверджується фактичним матеріалом, одержаним автором. Висновки повною мірою відображають результати проведених досліджень, розкривають мету дисертаційної роботи та відповідають поставленим завданням наукового дослідження. Практичні рекомендації викладені логічно і доступно, базуються на отриманих результатах дисертаційного дослідження. Дослідження генотипу *CYP3A4* перед початком протитуберкульозної терапії лікування серед хворих на туберкульоз легень пропонується дисертантом як предиктор розвитку гепатотоксичності, ризик якої можна зменшити шляхом своєчасної корекції фармакотерапії туберкульозу. Впровадження отриманих

результатів дозволить підвищити ефективність і зменшити ризик токсичності протитуберкульозної терапії.

***Дискусійні положення і зауваження щодо змісту і оформлення дисертаційної роботи***

Дисертаційна робота Полуденко Ганни Олексіївни на тему «Клініко-фармакологічні особливості цитохрому-Р4503А4 при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» виконана на достатньо високому рівні, з використанням відповідних методів дослідження, статистичної обробки. Істотних вад у дисертаційній роботі не виявлено, хоча в роботі є деякі недоліки непринципового характеру. Наприклад, здається більш доцільним розглянути порівняння поліморфізму *CYP3A4* з результатами інших країн замість глави 3 в главі 6 (в обговоренні та узагальненні отриманих результатів). Окрім цього, в тексті зустрічаються стилістичні помилки, проте, наведені зауваження є непринциповими та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи в цілому.

В якості дискусійних питань мені цікава думка дисертанта з наступних питань. відповідь на які варто отримати під час захисту роботи.

1. *З якою метою досліджувались поєднаний поліморфізму *CYP2C9* і *CYP2C19* на вміст протитуберкульозних препаратів?*

2. *Чому не досліджувався вплив поліморфізму *CYP3A4\*1G* на концентрацію ізоніазиду і рифампіцину?*

3. *Як пов'язаний поліморфізм *CYP2C9* і *CYP2C19* на показники ефективності лікування пацієнтів з вперше діагностованим туберкульозом?*

***Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам***

Дисертаційна робота ПОЛУДЕНКО Ганни Олексіївни «Клініко-фармакологічні особливості цитохрому-Р4503А4 при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» є завершеною самостійною науковою роботою, що пропонує вирішення проблеми підвищення ефективності і зменшення ризику ураження печінки під час хіміотерапії туберкульозу легень шляхом дослідження значення цитохрому-Р4503А4 у хворих. За рівнем актуальності, обсягом і результатами дослідження,



практичній та теоретичній значущості дисертаційна робота Полуденко Ганни Олексіївни цілком відповідає вимогам щодо дисертаційних робіт згідно «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ №44 від 12.01.2022р. та наказу МОН України №40 від 12.08.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор Полуденко Ганна Олексіївна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент,**

професор кафедри фтизіатрії та пульмонології  
Харківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор



Дмитро БУТОВ

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;  
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: БУТОВ ДМИТРО ОЛЕКСАНДРОВИЧ 2999412354;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2999412354;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E5040000006860CC00AF742F04;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису: 12:45 07.06.2023;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)