

ОТЗЫВ

**официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия)
Семиглазовой Татьяны Юрьевны
на диссертацию Багдасарян Алины Арсеновны на тему
«Прогнозирование риска развития неблагоприятных побочных реакций
доксорубина у пациенток с HER2-негативным раком молочной
железы на основании генотипирования и фенотипирования
изоферментов цитохрома P-450 и P-гликопротеина», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук в
диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый
Московский государственный медицинский университет имени И.М.
Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по
специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология,
3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность исследования обусловлена широкой распространённостью рака молочной железы (РМЖ) и непрерывным ростом заболеваемости, а также использованием доксорубина в терапии HER2-негативного РМЖ и необходимостью повышения ее безопасности и эффективности. Несмотря на значительные терапевтические преимущества, применение данного препарата связано с развитием неблагоприятных побочных реакций, таких как кардиотоксичность, миелосупрессия и других осложнений, которые могут существенно ухудшать качество жизни пациенток. В связи с этим важным направлением является прогнозирование риска возникновения нежелательных реакций для персонализации терапии. Современные достижения в области фармакогенетики позволяют оптимизировать применение лекарственных препаратов путём определения генетических маркёров, наличие которых может быть сопряжено с более высоким риском нежелательных лекарственных реакций. Исследования изоферментов цитохрома P-450 и P-гликопротеина могут служить надёжными биомаркерами прогнозирования побочных эффектов. Изоферменты цитохрома P-450, в частности, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A5, а также P-

гликопротеин участвуют в метаболизме доксорубицина и могут влиять на его концентрацию в плазме крови и, соответственно, на риск развития нежелательных реакций. В связи с этим исследование генетических и фенотипических особенностей данных изоферментов у пациенток с HER2-негативным РМЖ является актуальным направлением для разработки методов персонализированной терапии, позволяющих снизить риск осложнений и повысить эффективность лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проспективное наблюдательное исследование выполнено на высоком методологическом уровне с соблюдением этических норм. Проведение данного исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-20 заседания Локального этического Комитета от 22.01.2020. В исследовании приняли участие 69 пациенток в возрасте от 18 до 84 лет женского пола, которым был подтверждён диагноз рака молочной железы с использованием биопсийного материала и иммуногистохимического исследования с определением рецепторного статуса опухоли и классификации TNM. Цель сформулирована ясно, задачи вытекают из поставленной цели. Методы исследования и статистического анализа соответствуют цели и задачам изучения. Результаты представлены достаточно полно и последовательно. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и их обсуждения. Совокупность этих факторов указывает на обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Багдасарян Алины Арсеновны.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

На достоверность полученных результатов указывает достаточный размер выборки, тщательно продуманный дизайн исследования, надлежащая

статистическая обработка полученного материала в соответствии с задачами изучения и характером первичного материала.

Научная новизна исследования диссертационной работы Багдасарян А.А. заключается в следующем: проведено фармакогенетическое исследование среди пациенток с HER2-негативным РМЖ с целью прогнозирования неблагоприятных реакций доксорубицина; установлена взаимосвязь между полиморфизмами генов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, ABCB1 и вероятностью возникновения нежелательных лекарственных реакций; проанализирована взаимосвязь между концентрацией доксорубицина в плазме крови и вероятностью возникновения нежелательных лекарственных реакций. Данное исследование может служить основой для дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в этой области.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных автором результатов заключается в их потенциале для повышения эффективности и безопасности терапии доксорубицином у пациенток с HER2-негативным РМЖ. Научное значение работы проявляется в выявлении генетических маркеров, связанных с фармакокинетикой доксорубицина, что способствует углублению понимания механизмов индивидуальной реакции организма на химиотерапию. Полученные данные могут стать основой для разработки методов предиктивной оценки риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, что является важным шагом к персонализированному подходу в онкологической практике.

Практическая ценность исследования заключается в возможности внедрения результатов в клиническую практику для оптимизации назначения дозировок и выбора терапевтических стратегий. Использование фармакогенетических исследований позволит своевременно выявлять пациенток с повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций, что будет способствовать снижению их частоты и тяжести. Таким

образом, работа имеет важное значение как для развития фармакогенетики как науки, так и для практического улучшения методов лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности в соответствии с п.6. – Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п.10. – Проведение фармакогенетических исследований; п.20 – Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности в соответствии с п.5 – Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих результаты диссертации: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 3 статьи; иные публикации по результатам исследования – 3 статьи.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, содержащих актуальный обзор

литературы, сведения о пациентах и методах исследования, результаты проведенных обследований и обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 10 рисунками. Библиографический указатель включает 236 работ, из них на русском языке 12 источников, 224 работы – на английском языке

Раздел **«Введение»** включает в себя основные характеристики работы: актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, публикации по теме диссертации и структура и объем диссертации.

Первая глава **«Обзор литературы»** изложена последовательно, хорошо структурирована и отражает современное состояние проблемы.

Вторая глава **«Материалы и методы»** достаточно полно отражает ход исследования и характеристики пациентов. Хорошо описаны лабораторные и инструментальные диагностические методики. Используемые методы статистического анализа свидетельствуют о высоком методологическом уровне выполнения работы.

Глава 3 содержит следующие ключевые результаты проведенного исследования, которые проиллюстрированы таблицами и рисунками.

Частота проявлений острой антрациклиновой кардиотоксичности в виде синусовой тахикардии и частой желудочковой экстрасистолии у пациенток без кардиоваскулярной патологии до начала химиотерапии статистически значимо не отличалась от частоты проявления кардиотоксичности у пациенток с кардиоваскулярной патологией с сохраненной фракцией выброса. Взаимосвязь между наличием предшествующей сердечно-сосудистой патологии и увеличением вероятности наступления ранней хронической кардиотоксичности доxorубицина в виде снижения фракции выброса левого желудочка не являлась статистически значимой.

Статистически значимого влияния изначально имеющейся сердечно-сосудистой патологии на повышение уровня тропонина I выявлено не было.

Повышение уровня тропонина I являлось биомаркером возникновения острой кардиотоксичности доксорубицина. Выявлена статистическая значимость в отношении увеличения риска развития острой кардиотоксичности доксорубицина среди пациенток, у которых выявлено повышение уровня I более 12 нг/мл: в отношении синусовой тахикардии ($p=0,03$), в отношении ЧЖЭС ($p<0,0001$). Не было выявлено статистической значимости в отношении увеличения риска развития ранней хронической кардиотоксичности доксорубицина в виде снижения фракции выброса левого желудочка среди пациенток, у которых выявлено повышение уровня I более 12 нг/мл.

Медиана концентрации доксорубицина, при которой развивались любые виды нежелательных явлений составила 136,49 нг/мл. Выявлена статистически значимая корреляция между более высокой концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития алопеции ($p < 0,0001$); тошноты ($p=0,041$). Повышение концентрации тропонина I коррелировало с более высокой концентрацией доксорубицина в плазме крови ($p=0,002$).

Установлена статистически значимая наибольшая средняя минимальная равновесная концентрация доксорубицина у пациенток с гомозиготными рецессивными аллелями генов, кодирующих р-гликопротеин 1236ТТ, 3435ТТ и 267ТТ, по сравнению с пациентками-носительницами гомозиготных доминантных или гетерозиготных аллелей. Статистически значимого влияния наличия полиморфизмов генов CYP2D6*4, CYP3A5*3 и CYP2C19*2 на минимальную равновесную концентрацию доксорубицина выявлено не было.

В главе **«Обсуждение»** подробно анализируются полученные результаты, оценивается их значимость и предлагаются направления для дальнейших исследований.

В **заключении** кратко излагаются основные полученные результаты, подводятся итоги работы. Выводы соответствуют задачам изучения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Общая оценка – положительная. При анализе результатов исследования Багдасарян А.А. в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В связи с чем в исследование не были включены пациентки с HER2-положительным РМЖ?
2. Могут ли эпигенетические факторы повлиять на точность полученной модели прогнозирования побочных реакций?

Заданные вопросы вызваны большим клиническим интересом к представленной работе и не влияют на ее позитивную оценку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Багдасарян Алины Арсеновны на тему: «Прогнозирование риска развития неблагоприятных побочных реакций доксорубицина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы на основании генотипирования и фенотипирования изоферментов цитохрома P-450 и P-гликопротеина» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с необходимостью улучшения эффективности и безопасности терапии доксорубицином среди пациенток с HER2-негативным раком молочной железы, имеющей существенное значение для клинической медицины, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Багдасарян Алина Арсеновна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.4 Биохимия),

профессор, заведующий научным отделом –

ведущий научный сотрудник научного

отдела инновационных методов терапевтической онкологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России _____ **Семиглазова Татьяна Юрьевна**

Подпись профессора, доктора медицинских наук Семиглазовой Татьяны Юрьевны «заверяю»

06.06.2025г.

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

доктор медицинских наук

_____ **Иванцов Александр Олегович**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, Россия,
г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, Тел.
+7(812)43-99-555, center.petrova@niioncologii.ru, www.niioncologii.ru