

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В.Тарасов

20 25 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Багдасарян Алина Арсеновна, 1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

Handwritten signature

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2017 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина. Отчислена из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2077/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности ассистента кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время. С 2022 года работает в должности врача - клинического фармаколога в Университетской клинической больнице №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научные руководители:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Филоненко Елена Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «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», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблем, имеющих существенное значение для медицинской науки: прогнозирование развития нежелательных лекарственных реакций доксорубицина на основании проведения генотипирования пациентов. Полученные результаты согласуются с зарубежными и отечественными научными работами. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования обусловлена необходимостью прогнозирования и предотвращения нежелательных лекарственных реакций доксорубицина путём влияния на его плазменную концентрацию, а также изучения ассоциации концентрации доксорубицина в плазме крови пациентов и наличия полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты цитохрома p450, участвующих в его метаболизме, а также полиморфизмы гена ABCB1.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Багдасарян Алины Арсеновны, получены самостоятельно на базе УКБ № 4 и на базе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор лично составил план обследования пациентов, проводил сбор анамнеза, физикальное обследование, анализировал результаты лабораторных (генотипирование, определение концентрации доксорубина, определение уровня тропонина I) и инструментальных обследований (эхокардиографии и холтеровского мониторирования), медицинскую документацию пациенток. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных результатов. Полученные результаты исследования, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично и были представлены в научных публикациях и внедрены автором в учебный процесс.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате анализа данных 69 пациенток, принявших участие в исследовании. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Достоверность результатов исследования основана на использовании современных научных (полимеразная цепная реакция для определения полиморфизма генов изоферментов цитохрома р450 и гена ABCB1, жидкостная хромато-масс-спектрометрия для определения уровня доксорубина) и клинических (эхокардиография, холтеровское мониторирование, определение уровня тропонина I в плазме крови) методов исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Проведена проверка первичной документации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На российской популяции пациентов проведено фармакогенетическое исследование с целью прогнозирования неблагоприятных реакций доксорубина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы. Установлена взаимосвязь между полиморфизмами генов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, ABCB1 и вероятностью возникновения нежелательных лекарственных реакций. Проанализирована взаимосвязь между концентрацией доксорубина в плазме крови и вероятностью возникновения нежелательных лекарственных реакций.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Определены генотипы, которые сопряжены со статистически значимо более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубина в плазме крови. Обнаружена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубина и увеличением риска развития алопеции. Выявлена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубина и увеличением риска развития тошноты. Установлена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубина и повышением концентрации тропонина I.

Определение носительства изученных в ходе исследования полиморфизмов может быть использовано для оптимизации дозирования доксорубина и, тем самым, снижения риска развития его нежелательных лекарственных реакций.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в проведенной оценке влияния генетических особенностей пациенток с раком молочной железы на риск наступления нежелательных лекарственных реакций доксорубина.

Полученные в исследовании данные дополняют имеющуюся информацию о влиянии полиморфизмов генов на метаболизм доксорубина, его концентрацию в плазме крови и развитие нежелательных реакций.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при преподавании дисциплины «Клиническая фармакология», акт о внедрении результатов исследования в учебный процесс № 620 от 07.04.2025 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Рассмотрение диссертационного исследования проводилось на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола № 01-20 от 22.01.2020 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология 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 (комплаентности).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в соответствии с п. 5 – Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.

- Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

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

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Ших Е.В., Багдасарян А.А. Клинико-фармакологический подход к прогнозированию нежелательных реакций доксорубина на основании определения его минимальной равновесной концентрации в плазме крови у пациенток с раком молочной железы // **Фармакология & Фармакотерапия**. - 2024. № 2. - 18–24. - <https://online.fliphtml5.com/zsbrg/imaw/#p=20>. doi: 10.46393/27132129_2024_2_18;
- 2) Багдасарян А.А., Ших Е.В., Дроздов В.Н. и др. Прогнозирование нежелательных эффектов доксорубина на основании фармакокинетических и фармакогенетических исследований у пациенток с раком молочной железы. **Клиническая фармакология и терапия**, 2024;33(3): 21-25. DOI 10.32756/0869-5490-2024-3-21-25.
- 3) Багдасарян, А. А. Влияние полиморфизмов генов CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19 и ABCB1 на уровни минимальной равновесной концентрации доксорубина и тропонина I у пациенток с раком молочной железы: наблюдательное поперечное исследование / А.А. Багдасарян, Е. В. Ших, В. Н. Дроздов // **Фарматека**. – 2024. – Т. 31, № 9. – С. 161-166. – DOI 10.18565/pharmateca.2024.9.161-166. – EDN ACDEDJ.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

- 1) Bagdasaryan AA, Chubarev VN, Smolyarchuk EA, Drozdov VN, Krasnyuk II, Liu J, Fan R, Tse E, Shikh EV, Sukocheva OA. Pharmacogenetics of Drug Metabolism: The Role of Gene Polymorphism in the Regulation of Doxorubicin

Safety and Efficacy. *Cancers* (Basel). 2022 Nov 4;14(21):5436. doi: 10.3390/cancers14215436. PMID: 36358854; PMCID: PMC9659104 [Scopus]

2) Багдасарян А.А., Ших Е.В. Ассоциация полиморфизма C3435T и риска развития неблагоприятных реакций при фармакотерапии доксорубицином у пациенток с раком молочной железы. **Фармакогенетика и фармакогеномика**. 2022;(2):7-8. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-7-8>

3) Багдасарян А.А., Ших Е.В. Ассоциация между уровнем тропонина I и равновесной концентрацией доксорубицина у пациенток с раком молочной железы. **Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума Наука и инновации – современные концепции**. 2024. doi:10.34660/INF.2024.22.89.163

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) X Международный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (26–28 мая 2022 года). Доклад: «Доксорубицин: клиническая фармакология и фармакогенетика»;

2) VIII Ежегодный Всероссийский конгресс «Вотчаловские чтения», 26 мая 2022 года. Доклад: «Прогнозирование риска развития ранней кардиотоксичности доксорубицина на основе индивидуальных особенностей метаболизма системы биотрансформации у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы»;

3) II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli poscere!» с международным участием (21–24 мая 2024). Доклад: «Прогнозирование нежелательных реакций доксорубицина на основании фармакокинетических и фармакогенетических исследований у пациенток с раком молочной железы».

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Багдасарян Алины Арсеновны «Прогнозирование риска развития неблагоприятных побочных реакций доксорубицина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы на основании генотипирования и фенотипирования изоферментов цитохрома Р-450 и Р-гликопротеина» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

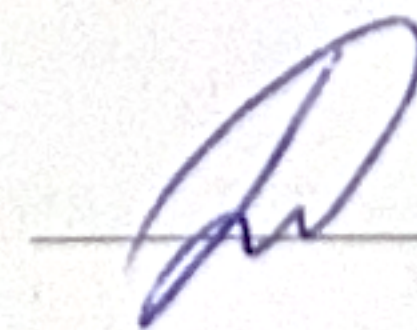
Заключение принято на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 38 человек.

Результаты голосования: «за» – 38 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 6 от 24.03.2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



Дроздов В.Н.