

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/185-2025

решение диссертационного совета от 24 июня 2025 года № 9

О присуждении Багдасарян Алине Арсеновне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «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» в виде рукописи по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 20 мая 2025 года, протокол № 7/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Багдасарян Алина Арсеновна, 1994 года рождения, в 2017 году, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году окончила очную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности ассистента кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени П.В. Склифосовского ФГДОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

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» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени П.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, Ших Евгения Валерьевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой;
- доктор медицинских наук, профессор, Филоненко Елена Вячеславовна, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центр лазерной и

фотодинамической диагностики и терапии опухолей, заведующий центром - дали положительные отзывы на диссертацию.

Официальные оппоненты:

- Якушева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой

- Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующий отделом – дали положительные отзывы на диссертацию

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Батищевой Галиной Александровной – заведующий кафедрой клинической фармакологии указала, что диссертационное исследование Багдасарян Алины Арсеновны на тему «Прогнозирование риска развития неблагоприятных побочных реакций доксорубина у пациенток с НЕК2-негативным раком молочной железы на основании генотипирования и фенотипирования изоферментов цитохрома Р- 450 и Р-гликопротеина», выполненное под руководством д.м.н., профессора, заведующего 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) Ших Евгении Валерьевны и д.м.н., профессора, заведующего 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 Филоненко Елены Вячеславовны, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по повышению 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Багдасарян Алина Арсеновна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, общим объёмом 1,9 печатных листа отражающих результаты диссертации: в изданиях из

Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 3 статьи; иные публикации по результатам исследования – 3 статьи.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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; **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
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. Клини фармакол тер 2024;33(3): 21-25 [Bagdasaryan AA, Shikh EV, Drozdov VN, et al. Prediction of adverse effects of doxorubicin based on pharmacokinetics and pharmacogenetics in patients with breast cancer. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024; 33(3):21-25 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-3-21-25., **оригинальная, авторский вклад определяющий**
3. Багдасарян, А. А. Влияние полиморфизмов генов CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19 и ABCB1 на уровне 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., **оригинальная, авторский вклад определяющий**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый

Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва – Тарзимановой Аиды Ильгизовны; доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва – Тарабрина Евгения Александровича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области внутренних болезней и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов, фармакологической коррекции неблагоприятных побочных реакций при фармакотерапии, а также оптимизации результатов химиотерапевтического лечения онкологических больных.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия: Романенко Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент; Секачева Марина Игоревна – доктор медицинских наук, доцент; Харнас

Сергей Саулович – доктор медицинских наук, профессор, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), приказ ректора № 1193/Р от 15.11.2021г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по созданию метода повышения безопасности фармакотерапии доксорубицином у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы путём прогнозирования его нежелательных реакций с помощью фармакогенетических исследований. Методика основана на определении полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена *ABCB1*.

Установлена взаимосвязь между полиморфизмами генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *ABCB1* и вероятностью возникновения нежелательных лекарственных реакций. Обнаружена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития алопеции и тошноты. Установлена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и повышением концентрации тропонина I. Определено, что носительство гомозиготных рецессивных генотипов ТТ полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена *ABCB1* сопряжено с более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина в плазме крови.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Впервые определены генотипы, которые сопряжены со статистически значимо более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина в плазме крови; в результате исследования выявлено, что носительство гомозиготных генотипов 1236ТТ, 3435ТТ и 2677ТТ гена *ABCB1* ассоциировано со статистически значимо более высокой минимальной

равновесной концентрацией доксорубицина в плазме крови по сравнению с носительством других генотипов.

Обнаружена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития алопеции.

Выявлена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития тошноты.

Установлена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и повышением концентрации тропонина I.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработан метод прогнозирования наступления нежелательных реакций доксорубицина, заключающийся в проведении генетического исследования полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена *ABCB1* у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы, которым предстоит проведение химиотерапии в режиме AC.

Основные результаты диссертационного исследования нашли практическое применение в научной и учебной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена достаточным объёмом группы пациентов, включённых в исследование, которым проводились необходимые диагностические методы клинического и лабораторного обследования в соответствии с требованиями текущего законодательства. Достоверность результатов исследования подтверждается современными методами научных исследований в рамках

данной диссертационной работы: анализ полиморфизмов методом ПЦР в режиме реального времени с помощью амплификатора CFX-96 с использованием флуоресцентных зондов FAM и HEX, и определение уровня доксорубина с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple Quadrupole LC/MS. 10
Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов диссертационного исследования: разработка дизайна исследования и методов его выполнения, формулировка актуальности исследования, анализ литературных данных, включение пациентов в исследование и ведение их на всех этапах, сбор образцов крови и участие в проведении исследований уровня доксорубина в крови и полиморфизма генов, уровня тропонина в крови, анализ результатов ультразвукового исследования сердца и холтеровского мониторирования ЭКГ. На основании проведенных исследований и клинических данных автор самостоятельно сформировал базу полученных данных, провел ее статистическую обработку, сформулировал результаты и выводы исследования. Автором были подготовлены и опубликованы печатные работы в научных журналах.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по результатам исследования. Д.м.н., профессор Яковлев Сергей Владимирович задал вопрос, в связи с чем получено отсутствие связи между предшествующей сердечно-сосудистой патологией без снижения фракции выброса левого желудочка и риском наступления кардиотоксичности. Д.м.н., доцент Лазарева Наталья Борисовна спросила, почему в ходе исследования в качестве маркера кардиотоксичности не использовался натрийуретический пептид. Д.м.н., профессор Андреев Денис Анатольевич спросил, в связи с чем существует необходимость проведения ЭхоКГ пациентам очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при условии отсутствия связи между предшествующей сердечно-сосудистой патологией без снижения фракции выброса левого желудочка и риском наступления кардиотоксичности. Д.м.н., профессор Журавлева Марина Владимировна задала вопрос, впервые ли обнаружена зависимость концентрации доксорубина и возникновения тошноты.

Соискатель Багдасарян Алина Арсеновна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные и практический опыт, аргументировала свою точку зрения, в том числе по вопросам о клинической характеристике пациентов с раком молочной железы, практической значимости полученных результатов.

При обсуждении диссертации выступили члены диссертационного совета: д.м.н., профессор Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., профессор Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., доцент Секачева Марина Игоревна, д.м.н., доцент Смирнов Валерий Валерьевич. Выступающие подчеркнули

