

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Якушевой Елены Николаевны на диссертацию 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», 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

Представленная к защите диссертационная работа посвящена актуальной теме – повышению эффективности и безопасности химиотерапии пациентов с раком молочной железы. Рак молочной железы устойчиво занимает лидирующие позиции в России и в мире по заболеваемости и входит в пятерку самых смертельных злокачественных опухолей. Значительная часть терапевтических стратегий в онкологии базируется на использовании противоопухолевых препаратов. Высокая вариабельность ответа опухоли на лечение, а также высокий риск развития тяжелых побочных реакций, ограничивает приверженность больных лечению, снижая его эффективность. Осложнения химиотерапии (кардиотоксичность, гематологические нарушения, гастротоксичность и другие), остаются актуальной проблемой, существенно ограничивающей возможности использования доксорубицина. Необходимость разработки методов предиктивной оценки риска неблагоприятных побочных эффектов обусловлена накоплением научных данных о роли полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и P-гликопротеин, которые участвуют в метаболизме, распределении и выведении лекарственных веществ и влияют на их концентрацию в тканях и жидкостях организма. В связи с вышеизложенным генотипирование ферментов метаболизма и белков-транспортёров представляет собой перспективный инструмент для оценки предрасположенности к развитию побочных реакций на противоопухолевые

препараты, а также для разработки индивидуальных схем дозирования, что будет способствовать снижению токсического воздействия без потери терапевтической эффективности. Таким образом, исследование роли изоферментов цитохрома P-450 и P-гликопротеина в контексте прогностической оценки риска развития неблагоприятных реакций доксорубина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы является актуальным направлением современной фармакологии, клинической фармакологии и онкологии. Оно отвечает потребностям внедрения персонализированных подходов к фармакотерапии, способствует повышению безопасности лечения, снижению его токсичности и улучшению клинических исходов.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы имеют высокую степень обоснованности. Дизайн работы соответствует цели и задачам исследования. Результаты проведенных клинических исследований получены на достаточном количестве пациентов, проанализированы адекватными методами статистического анализа, и для многих результатов получена достоверность при принятом уровне значимости. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам, обоснованы полученными результатами и логично вытекают из содержания работы. 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, корректно продуманный план исследования, надлежащая статистическая

обработка полученных результатов, формулирование выводов и рекомендаций, основанных на достоверных данных, согласно задачам исследования.

Научная новизна диссертационной работы Багдасарян Алины Арсеновны заключается в комплексном анализе сочетания полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *ABCB1* как прогностического фактора риска развития неблагоприятных побочных реакций доксорубина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы. Впервые в рамках данной темы проведено системное исследование взаимосвязи между носительством полиморфизмов генов ферментов метаболизма и белка-транспортера Р-гликопротеина и проявлениями нежелательных лекарственных реакций доксорубина, что позволяет предложить новые подходы к персонализации терапии. Впервые проанализирована взаимосвязь между концентрацией доксорубина в плазме крови и вероятностью возникновения его нежелательных реакций. Установлена значимая корреляция между более высокой концентрацией доксорубина и увеличением риска развития алопеции и тошноты, а также повышением концентрации тропонина I. У пациенток с гомозиготными рецессивными аллелями генов, кодирующих Р-гликопротеин *1236TT*, *3435TT* и *2677TT*, по сравнению с пациентками-носительницами гомозиготных доминантных или гетерозиготных аллелей (*1236CC* или *1236CT*, *3435CC* или *3435CT*, *2677GG* или *2677GT*) выявлена наибольшая средняя минимальная равновесная концентрация доксорубина.

Новизна исследования отражена в выводах и рекомендациях, приведенных в диссертации.

Таким образом, результаты диссертационной работы обладают высокой достоверностью и представляют значительный вклад в развитие фармакогенетики, клинической фармакологии и онкологии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе Багдасарян Алины Арсеновны результаты имеют научную значимость в отношении исследования взаимосвязи между носительством полиморфизмов генов ферментов метаболизма *CYP2D6*,

CYP3A5, *CYP2C19* и гена *ABCB1*, кодирующего белок-транспортер Р-гликопротеин и манифестацией нежелательных лекарственных реакций доксорубина. Значимость полученных результатов актуальна в контексте прогноза наступления нежелательных лекарственных реакций изучаемого цитостатика, что способствует формированию новых концептуальных подходов в области персонализированной онкологии с учетом полученных данных фармакогенетики, терапевтического лекарственного мониторинга и клинической фармакологии.

Практическая значимость результатов заключается в повышении эффективности и безопасности применения доксорубина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы и возможности внедрения моделей оценки риска развития нежелательных реакций доксорубина в клиническую практику. Использование фармакогенетических исследований позволяет повысить точность прогнозирования нежелательных реакций доксорубина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы, что будет способствовать индивидуализации и снижению риска осложнений химиотерапии, повышению качества жизни пациентов. Результаты исследования могут служить основой для разработки рекомендаций по лечению пациенток с учетом их генетического профиля и коррекции дозировок химиотерапевтических препаратов.

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 (комплаентности). 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 диссертационной работы в том числе 3 статьи в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки; 3 статьи – иные публикации по результатам исследования.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, содержащих актуальный обзор литературы, сведения о пациентах и методах исследования, результаты проведённых 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. Глава «Материалы и методы» включает дизайн и ход исследования, характеристику пациентов. Достаточно полно описаны лабораторные и инструментальные диагностические методики. Используемые методы статистического анализа свидетельствуют о высоком методологическом уровне выполнения работы. Глава 3 содержит результаты проведенного исследования, которые проиллюстрированы таблицами и рисунками, демонстрирующими полученные данные. Результаты изложены подробно. В главе "Обсуждение" 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 исследования.

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. Есть замечания по оформлению: обозначения генов, аллелей, генотипов и гаплотипов следует писать курсивом, а белков – обычным шрифтом. Р-гликопротеин участвует не в метаболизме доксорубицина, а в его фармакокинетике - распределении и выведении (при внутривенном назначении), являясь эффлюксным белком-транспортером. Отдельные опечатки и неточности не снижают научно-практической значимости работы.

При анализе результатов исследования Багдасарян Алины Арсеновны в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему для оценки кардиотоксичности в качестве маркёра не использовался предсердный натрийуретический пептид?

2. Ваши данные показывают отсутствие связи между предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и развитием кардиотоксичности. Отталкиваясь от имеющихся данных в медицинской литературе, как Вы интерпретируете выявленный результат? Какие факторы могли повлиять на получение такого результата?

3. Чем можно объяснить разброс минимальной равновесной концентрации доксорубина у пациенток в 10 раз от 29,81 нг/мл до 301,84 нг/мл (с.80)? Вы анализировали отдельно эти крайние случаи с точки зрения эффективности и безопасности?

Заданные вопросы вызваны большим интересом к представленной работе и не влияют на её высокую оценку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа 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» 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 доксорубином 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 ученой степени по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),
профессор
Якушева Елена Николаевна

Подпись Е.Н. Якушевой заверяю:
проректор по научной работе и
инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



И.А. Сучков

02.06.2025

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
Телефон/Факс: (4912) 97-18-01
Эл.почта: rzgmu@rzgmu.ru