



ФМБА РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Российский
научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического
агентства»

(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

тел. (812) 309-79-81

e-mail: bloodscience@mail.ru

ОКПО 01966456 ОГРН 1037843051971

ИНН/КПП 7815025433 / 784201001



доктор медицинских наук

Сидоркевич Сергей Владимирович

«10» 03. / 2025 г.

10.03.2025 № 21-25-03/10-01

На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной и практической ценности диссертации Шебуняевой Яны Юрьевны
«Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии
у больных лимфомой Ходжкина», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика

Актуальность темы исследования

Современная концепция риск-адаптированной терапии позволила значительно повысить эффективность противоопухолевого лечения и увеличить продолжительность жизни пациентов с гемобластозами. Применение современных персонифицированных программ и таргетной иммунотерапии позволяет излечить до 90% всех больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), а 85% пациентов живут более 10 лет. Однако, возможность применения цитостатических препаратов часто бывает ограничена их токсичностью, а также наличием коморбидности у данной группы больных. При этом, цитостатический эффект отличается низкой селективностью и обнаруживается как в опухолевых клетках, так и в нормальные ткани с высокой регенеративной активностью, в частности желудочно-кишечного тракта, костного мозга и гепатобилиарной системы. В связи с этим в последние годы не теряет своей актуальности разработка эффективных схем сопроводительной терапии, позволяющих предотвращать или минимизировать нежелательные

последствия программной полихимиотерапии.

Большинство используемых противоопухолевых препаратов в I фазу подвергаются модификациям в печени при участии монооксигеназ цитохромов P450 с последующей конъюгацией метаболитов с глутатионом, а также процессам глюкуронизации, ацетилирования и метилирования. Химическая биотрансформация лекарственных средств находится под строгой генетической регуляцией, а однонуклеотидные замены в кодирующих последовательностях генов могут стать причиной изменения их экспрессии и снижения активности их продуктов. Другими важными регуляторами являются микроРНК, играющие важную роль в изменениях основных сигнальных путей и метаболизме ксенобиотиков. В последние десятилетия становится все более важным исследование генетических особенностей пациентов, влияющих на фармакологический ответ, и поиск биомаркеров, определяющих предрасположенность к развитию негативных последствий проводимой терапии.

Все вышеизложенное позволяет считать работу Я.Ю. Шебуняевой, посвященную изучению молекулярно-генетических и клинико-фармакологических факторов риска развития токсичности противоопухолевой терапии I линии у больных лимфомой Ходжкина, своевременной и актуальной.

Новизна исследования, достоверность и ценность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые на новом методическом уровне проведен сравнительный анализ токсичности режимов противоопухолевой терапии ABVD и BEACOPP в соответствии с критериями гепатобилиарных и кардиоваскулярных осложнений, утвержденными Российским обществом клинической онкологии. Выявлено, что у пациентов с лимфомой Ходжкина более агрессивными в отношении развития лекарственно-индуцированного повреждения сердца, костного мозга и печени являются программы BEACOPP, при этом гепатоцеллюлярный тип паренхиматозного повреждения диагностирован более чем у 67% больных с ЛХ. Установлено, что увеличение риска развития гепатобилиарных осложнений ассоциировано с достижением во время проведения программной химиотерапии BEACOPP пороговых значений суммарных курсовых доз этопозида $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3009,50$ мг.

Впервые определены 20 наиболее значимых для метаболизма противоопухолевых препаратов вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, а также получены данные об их взаимосвязи с уровнем маркеров цитолиза и холестаза после проведения химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина. Выявлено увеличение риска развития кардиотоксических осложнений, проявляющихся снижением фракции выброса левого желудочка, у больных ЛХ с наличием аллеля T в генах *CYP2C9*2* и *CYP2D6*10* и делецией аллеля A в гене *CYP2D6*3*.

Несомненно важным аспектом представленной работы является определение ключевых генетических взаимодействий в отношении формирования органной токсичности, определенные методом многофакторного снижения размерности (MDR-анализ), вместе с тем уточнен вклад наиболее значимых вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* в развитие гепатобилиарной и кардиоваскулярной токсичности во время проведения химиотерапии I линии у больных лимфомой Ходжкина, что поможет более детальному и глубокому пониманию

особенностей метаболических процессов и механизмов развития осложнений противоопухолевой терапии у больных с различным генетическим профилем.

Впервые в российской популяции комплексно изучена экспрессия 20 микроРНК в клетках Березовского-Рид-Штернберга, участвующих в регуляции экспрессии генов метаболизма и клеточных процессов дифференцировки, созревания и апоптоза. Выявлено, что экспрессия let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p ассоциирована с развитием анемии, а miРНК-23a-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-205-5p, let-7c-5p, miРНК-96-5p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p – с гепатотоксичностью, после перенесенной противоопухолевой терапии I линии у больных лимфомой Ходжкина. Полученные данные могут быть использованы для стратификации больных с целью индивидуализации терапии и увеличения ее безопасности.

Усовершенствование подхода к раннему скринингу и прогнозированию развития токсичности противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина, представленное в диссертационном исследовании Шебуняевой Я.Ю., является решением важной задачи в рамках медико-социальной адаптации пациентов после завершения программного лечения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Дизайн научно-исследовательской работы разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки (122 пациента с лимфомой Ходжкина, 40 больных реактивной лимфаденопатией и 46 условно здоровых лиц в качестве контрольной группы) и использованием комплекса современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом представленной выборки пациентов и использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также применением современных методов статистической обработки и анализа данных.

Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования; достаточно полно представлены полученные результаты, проведено их полноценное обсуждение. Выводы диссертации сформулированы в соответствии с полученными результатами проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам; закономерно вытекают из 3 основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и клинической практики

Теоретическая значимость результатов проведенного Я.Ю. Шебуняевой исследования заключается в изучении роли фармакогенетических детерминант в формировании гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и костномозговой токсичности у больных лимфомой Ходжкина на этапе до проведения программной химиотерапии. По результатам работы уточнены

вклад и особенности взаимодействия вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* в развитие гепатотоксичности и сердечно-сосудистых осложнений на разных этапах программной химиотерапии I линии, определены генотипы, ассоциированные с увеличением риска развития негативных последствий. Установлены пороговые значения суммарных курсовых доз алкилирующих препаратов – этопозиды $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3009,5$ мг – как предикторов формирования осложнений противоопухолевой терапии у данной категории больных.

Выявлена взаимосвязь экспрессии ряда значимых для клеток Березовского-Рид-Штернберга микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов с развитием гепатотоксичности и анемического синдрома, а также изучены корреляционные связи между снижением показателей качества жизни и формированием органной токсичности у пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении специфической терапии I линии.

Практическое значение проведенного исследования заключается в необходимости совершенствования подходов к стратификации риска, прогнозированию и скринингу лекарственно-индуцированной токсичности у больных ЛХ в соответствии с молекулярно-генетическими и клинико-фармакологическими особенностями пациентов. Показана высокая частота развития гепатобилиарной и костномозговой токсичности, а также снижения сократительной способности миокарда левого желудочка в данной группе пациентов.

Впервые комплексно изучены молекулярно-генетические предикторы формирования осложнений на этапе диагностики заболевания, определены пороговые значения суммарных доз алкилирующих агентов, увеличивающих риск гепатотоксичности. Получены данные о субъективной оценке качества жизни больных ЛХ как до проведения лечения, так и после завершения химиотерапии I линии, выявлена связь ухудшения физического и психоэмоционального здоровья с развитием нежелательных последствий терапии.

Конкретизация предикторов формирования органной токсичности у больных лимфомой Ходжкина на этапе до проведения специфической терапии позволит оптимизировать диагностические подходы, индивидуализировать схемы сопроводительной терапии и, тем самым, сохранить уровень качества жизни больных.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в разработке дизайна, формулировке цели и задач исследования. Автор самостоятельно осуществлял анализ данных литературы, клиническое обследование больных лимфомой Ходжкина, интерпретацию результатов лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования, определение стандартной программы химиотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, а также курацию больных на всех этапах специфического лечения, диагностика и коррекция развившихся осложнений, статистический анализ материала.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании результатов диссертационной работы автор рекомендует всем пациентам с лимфомой Ходжкина на этапе первичной диагностики заболевания оценивать клинико-фармакологические (суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов: этопозиды $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3009,5$ мг) и молекулярно-генетические (наличие гомозиготного T/T

генотипа в вариантах нуклеотидной последовательности rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, экспрессии let-7c-5p, miРНК-23a-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-205-5p, miРНК-96-5p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p для развития гепатотоксичности, аллеля Т в генах *CYP2D6*10* и *CYP2C9*2*, делеции аллеля А в гене *CYP2D6*3* для развития кардиологической токсичности, экспрессии let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p для формирования анемии) факторы риска развития токсичности программной химиотерапии I линии. Также необходимо исследовать качество жизни больных как на этапе верификации диагноза, так и во время проведения противоопухолевого лечения, и в отдаленные сроки, для оптимизации программ реабилитации больных, сохранения их трудоспособности и поддержания высокого уровня жизни.

Выдвинутые автором принципиальные положения и выводы, сделанные на основе полученных результатов, обоснованы и могут быть применены в отделениях гематологии и онкологии на всей территории Российской Федерации, а также в учебном процессе при подготовке студентов медицинских университетов, врачей – гематологов и онкологов на этапе постдипломного образования. Результаты исследования уже внедрены в практическую работу гематологических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №2» г. Новосибирска, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Материалы диссертации внедрены в образовательные программы повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности «Гематология» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, учебные программы постдипломного образования по специальности «Гематология» используются в учебном процессе со студентами на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 202 страницах печатного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, главы «материалы и методы», главы, посвященной результатам собственных исследований), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и одного приложения. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 34 таблицы и 35 рисунков, отличается ясностью и логичностью изложения, хорошим литературным языком. Библиографический указатель включает 265 источников, из них 47 отечественных и 218 зарубежных авторов.

Во введении автором сформулированы цель и задачи исследования, показана актуальность выбранной темы и степень ее разработанности, выделены научная новизна, методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, данные о внедрении результатов исследования.

В первой главе представлен обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Обзор литературы соответствует теме научного исследования и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать материал и делать логические выводы, что позволяет ему акцентировать внимание

на научно-практических вопросах, требующих дальнейшего изучения. Автором проведен тщательный анализ отечественных и зарубежных представлений о распространенности токсических осложнений противоопухолевой терапии I линии у больных ЛХ, факторах риска их развития, связанных с химиотерапией. Большое внимание уделено биологической роли ряда микроРНК как в опухолевом гемопоэзе у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными новообразованиями, в том числе, у пациентов с лимфомой Ходжкина, так и в процессах лекарственно-индуцированных повреждений печени, костного мозга и сердечно-сосудистой системы.

Во второй главе дана подробная характеристика групп обследованных больных, детальное описание всех применяемых лабораторно-инструментальных методов обследования, использованных для достижения поставленной цели. Приведены детали дизайна исследования, критерии, использованные для отбора пациентов, специальные методы исследования (ПЦР с детекцией в реальном времени). Статистический анализ полученного материала проведен с использованием ROC-анализа, расчета отношения шансов, корреляционного анализа Спирмена и метода исследования многофакторной размерности (MDR-анализа), который позволил уточнить вклад отдельных вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* и их ключевые взаимодействия в отношении развития токсических осложнений химиотерапии.

В третьей главе автором проведено тщательное изучение структуры и частоты встречаемости осложнений программной химиотерапии I линии. Несомненным достоинством работы является ее комплексный характер, изучение широкой панели молекулярно-генетических факторов риска развития токсичности противоопухолевой терапии, представленных вариантами нуклеотидной последовательности генов, регулирующих процессы метаболизма, транспорта и экскреции лекарственных средств, и экспрессией ряда наиболее значимых для клеток Березовского-Рид-Штернберга микроРНК. С помощью результатов проведенного MDR-анализа автором уточнены вклад и взаимодействие между отдельными генами, содержащими ключевые однонуклеотидные замены, что позволяет на более глубоком уровне представить механизмы и особенности этапов биотрансформации, транспорта и экскреции цитостатических средств у больных лимфомой Ходжкина с наличием предикторных генотипов. Интерес представляют определенные диссертантом пороговые значения суммарных курсовых доз алкилирующих препаратов, значимо повышающих риск развития нежелательных последствий проводимого лечения у больных лимфомой Ходжкина. Важной частью работы является изучение качества жизни пациентов на этапах до и после проведения полихимиотерапии, а также выявление связи гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и костномозговой токсичности со снижением как психоэмоционального, так и физического компонентов здоровья больных лимфомой Ходжкина. Определение указанных предикторов лекарственно-индуцированного повреждения печени, сердца и костного мозга у больных ЛХ на этапе диагностики заболевания может быть использовано для индивидуального подбора сопроводительной терапии в соответствии с современными принципами персонализированной медицины.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» анализируются изложенные результаты исследования, дается их обоснование, проводится корректное сопоставление собственных

результатов с имеющимися сведениями в отечественной и зарубежной литературе. Обсуждение проведено на достаточно высоком уровне.

С учетом полученных результатов предлагается эффективный и доступный в реальной клинической практике алгоритм для раннего скрининга токсических осложнений противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина в зависимости от клинико-фармакологических и молекулярно-генетических детерминант с целью персонификации сопроводительной терапии.

Шесть выводов отражают основные результаты работы, соответствуют целям и задачам, органично вытекают из материалов диссертации.

Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ, хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана литературным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Результаты исследования опубликованы в 19 печатных работах, в том числе, в 4-х научных журналах и изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 публикация в журналах цитирования Scopus и Web of Science.

Основные положения диссертации доложены на конференциях различного уровня - городских, межрегиональных, всероссийских, в том числе, с международным участием, международных. Ключевые разделы работы, выводы и результаты достаточно полно представлены в автореферате, который соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по его содержанию нет.

Вопросов и принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

- 1) Чем обусловлен выбор микроРНК, экспрессия которых исследована в диссертационной работе?
- 2) Какое значение для современной фармакогенетики имеют представленные в Вашем исследовании данные MDR-анализа межгенных взаимодействий цитохромов P450, GSTP1 и ABCB1?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шебуняевой Яны Юрьевны «Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – определены факторы риска формирования токсичности программной химиотерапии I линии у пациентов с лимфомой Ходжкина.

Диссертационная работа Шебуняевой Яны Юрьевны по своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (ред. от 18.03.2023 г.), «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», протокол № 2 от 24 февраля 2025 г.

Руководитель научных исследований
ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови),
профессор



Бессмельцев Станислав Семенович

«10» марта 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора С.С. Бессмельцева «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
д.м.н.

Павлова Ирина Евгеньевна

Сведения об организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России). Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16. тел. (812) 309-79-81; e-mail: bloodscience@mail.ru