

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Деминой Елены Андреевны на диссертацию Шебуняевой Яны Юрьевны на тему «Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Шебуняевой Яны Юрьевны посвящена решению приоритетной научной задачи – определению молекулярно-генетических и клинико-фармакологических факторов риска развития нежелательных явлений при проведении противоопухолевой терапии первой линии у пациентов с лимфомой Ходжкина. Молодой возраст основного контингента заболевших и увеличение продолжительности жизни этих больных до значений, сопоставимых с популяционными, определяют задачи современных научных исследований и медико-социальных программ, направленных на улучшение качества жизни пациентов в том числе и в отдаленные сроки после проведения противоопухолевой терапии.

Лимфома Ходжкина является В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием и встречается преимущественно у лиц молодого, трудоспособного и фертильного возраста. В последние десятилетия стойкие ремиссии, позволяющие говорить об излечении, достигаются более, чем у 80-85% больных. благодаря разработке четких алгоритмов диагностики заболевания, а также своевременно начатой и адекватно проведенной полихимиотерапии первой линии. Однако применение противоопухолевых препаратов ассоциировано с развитием как ранних, так и поздних токсических осложнений, что остается актуальной проблемой современной онкогематологии. По данным Нидерландского

онкологического института (Simone de Vries JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(6) при длительных сроках наблюдения, превышающих 30-40 лет, у пациентов с лимфомой Ходжкина в структуре летальности почти вдвое преобладает летальность от поздних осложнений лечения. Поэтому для больных лимфомой Ходжкина профилактика формирования органной токсичности приобретает важное социально-экономическое значение в контексте сохранения высокого уровня качества жизни и быстрого возвращения трудоспособности.

По результатам многочисленных рандомизированных отечественных и зарубежных исследований наиболее часто встречающимися негативными последствиями являются лекарственно-индуцированное повреждение печени, костного мозга и сердца. Риск развития осложнений, ассоциированных с применением противоопухолевых препаратов, увеличивается у больных с распространенными стадиями заболевания из-за выбора более агрессивных программ терапии для достижения оптимального результата.

Биотрансформация цитостатических агентов, используемых в основных химиотерапевтических программах I линии терапии, таких как ABVD и BEACOPP, протекает преимущественно в гепатоцитах и состоит из 2-х фаз, опосредованных участием ферментов семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз, глюкуронилтрансфераз, метилтрансфераз и ацетилтрансфераз. Этап транспорта и экскреции активных метаболитов осуществляется белком Р-гликопротеином, и регуляция активности указанных процессов находится под контролем соответствующих генов. Однонуклеотидные замены в генах метаболизма и транспорта, а также регуляция их экспрессии посредством микроРНК, способствуют изменению скорости процессов биотрансформации противоопухолевых средств, увеличению времени циркуляции их активных метаболитов и могут стать причиной увеличения органной токсичности. Развитие тяжелых осложнений приводит к нарушению режима лечения, что снижает его эффективность, кроме того, повреждение функции органа увеличивает риск

инвалидизации пациентов с лимфомой Ходжкина, что значительно снижает качество их жизни.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению токсичности полихимиотерапии первой линии у больных лимфомой Ходжкина, роль вариабельности нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, а также значимых для опухолевых клеток Березовского-Рид Штернберга микроРНК, регулирующих их экспрессию, изучена недостаточно. В настоящее время отсутствуют молекулярно-генетические предикторы и не разработаны алгоритмы выявления больных с высоким риском развития токсических осложнений программной полихимиотерапии на этапе до начала лечения, что затрудняет разработку оптимальных схем сопроводительной терапии.

Учитывая приоритетную важность обозначенной проблемы, диссертационная работа Шебуняевой Я.Ю., посвященная изучению фармакогенетических предикторов развития нежелательных последствий современной полихимиотерапии I линии у пациентов на этапе диагностики лимфомы Ходжкина, является актуальной.

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

Цель данного исследования заключалась в изучении связи между особенностями молекулярно-генетического и клинического профилей больных лимфомой Ходжкина и проявлениями гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и костномозговой токсичности на фоне проведения полихимиотерапии I линии по схемам ABVD и BEACOPP.

Четко сформулированы 5 задач, которым соответствует весь представленный в работе материал. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Их достоверность обусловлена не только достаточным объемом выборки (122 больных лимфомой Ходжкина, группу контроля составили

40 пациентов с реактивной лимфаденопатией и 46 условно здоровых лиц), а также широким спектром клинического обследования в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, современными молекулярно-генетическими исследованиями, адекватными методами статистического анализа. Список использованной литературы представлен достаточным для освещения проблемы и методов ее решения количеством источников: 47 отечественных и 218 зарубежных.

На защиту диссертантом вынесены 3 научных положения, которые четко и ясно суммируют основные итоги работы, полученные исходя из цели и задач исследования.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов и научных положений, достаточно конструктивны и не вызывают вопросов.

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них - 4 статьи в журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций, 1 публикация в издании, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и Web of Science), зарегистрированы 3 базы данных.

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

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые на основании проведенного комплексного анализа выявлены молекулярно-генетические факторы риска развития органотоксических осложнений современной противоопухолевой терапии первой линии по схемам ABVD и BEACOPP у больных лимфомой Ходжкина.

Безусловной заслугой автора является выявление предиктивной роли

отдельных вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* в формировании гепатобилиарной и кардиологической токсичности. Использование MDR-анализа помогло более детально понять процессы ген-генных взаимодействий в метаболизме противоопухолевых препаратов и их изменение на фоне проведения полихимиотерапии, а также оценить вклад отдельных вариантов нуклеотидной последовательности в формирование гепатотоксичности.

Особо следует отметить определение автором пороговых значений суммарных курсовых доз алкилирующих противоопухолевых агентов; проведенный ROC-анализ подтвердил самостоятельное негативное значение этого фактора в развитии гепатотоксичности и сердечнососудистых осложнений.

Несомненным достоинством выполненной работы, является то, что автором диссертационного исследования впервые подробно изучена широкая панель экспрессии микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов, определена ее связь с развитием гепатобилиарной токсичности и лекарственно-индуцированной миелосупрессии. Выявленные ассоциации позволят еще на этапе диагностики заболевания выявлять пациентов с высоким риском развития токсичности противоопухолевой терапии, принимать эффективные меры профилактики и разработать алгоритмы индивидуальной сопроводительной терапии.

Ценным для практического здравоохранения результатом проведенного исследования является уточнение структуры и частоты проявлений гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и костномозговой токсичности у больных лимфомой Ходжкина во время проведения современной полихимиотерапии I линии, а также их связь с изменением субъективной оценки качества жизни пациентов. Показано, что развитие нежелательных последствий снижают как физический компонент здоровья, так и психоэмоциональные характеристики пациентов, тем самым нарушая их социальную адаптацию и трудоспособность.

Эти факторы могут удлинять сроки госпитализации больных, что требует дополнительных усилий и затрат со стороны государства и здравоохранения в целом.

Полученные результаты исследования помогут врачам-клиницистам еще на этапе диагностики заболевания в соответствии с выявленными факторами риска подобрать оптимальные программы специфической и сопроводительной терапии для проведения высокоэффективной полихимиотерапии при минимизации токсических осложнений и сохранении высокого уровня качества жизни больных лимфомой Ходжкина.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость работы заключается в изучении роли клинико-фармакологических и молекулярно-генетических предикторов развития нежелательных последствий противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина. Установлена роль комбинации препаратов, входящих в схему полихимиотерапии I линии и определены пороговые значения суммарных курсовых доз алкилирующих препаратов в формировании органной токсичности, показана ее связь с наличием вариантов нуклеотидной последовательности генов метаболизма, транспорта и экскреции цитостатических агентов и экспрессией ряда значимых микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов.

Данные, полученные Шебуняевой Я.Ю. в ходе исследования расширяют возможности раннего прогнозирования риска развития токсических осложнений специфической терапии и позволяют на этапе диагностики заболевания выявлять больных с высоким риском их развития, что в свою очередь дает возможность применять персонализированный подход к тактике сопроводительной терапии. Автором показано, что оценка качества жизни на этапах до и после проведения лечения у больных лимфомой Ходжкина может быть использована для индивидуального выбора программ реабилитации и возвращения пациента к нормальной жизни в максимально короткие сроки.

Материалы работы достаточно широко представлены в форме докладов и тезисов на международных, межрегиональных и городских научно-практических конференциях.

Результаты проведенного исследования используются в научной и педагогической работе и внедрены в клиническую практику гематологических отделений ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2» и ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», а также кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Шебуняевой Я.Ю. соответствует паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно пункту № 4, «Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных»; а также паспорту специальности 1.5.7. Генетика, пункту 19 – «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Медико-генетическое консультирование. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетика старения. Иммуногенетика. Онкогенетика. Генетика поведения. Молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генетическая терапия» и пункту 24 – «Молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генотерапия».

Оценка содержания диссертации

Диссертация Шебуняевой Я.Ю. построена классическим образом, цель и

задачи сформулированы конкретно и отражают основную идею диссертационной работы. Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 34 таблицами, 35 рисунками и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике исследуемой группы и методам исследований, главы собственных исследований, включающей блоки клинического и молекулярно-генетического обследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя литературы с привлечением публикаций последних лет.

Обзор литературы анализирует структуру и проблему распространенности токсических осложнений программной полихимиотерапии I линии у пациентов с лимфомой Ходжкина, освещает их возможные причины и последствия, представляет данные о метаболизме используемых цитостатических препаратов, роли генов, регулирующих ферменты биотрансформации, а также вклад и распространенности вариабельности их нуклеотидной последовательности. Описаны данные о функциональной значимости микроРНК, представлена информация об их профиле в клетках Березовского-Рид-Штернберга и связи с развитием лекарственно-индуцированной органотоксичности. Подробно изучены имеющиеся исследования качества жизни больных с лимфомой Ходжкина, обозначена актуальность оценки параметров физического и психоэмоционального здоровья на всех этапах проведения программной полихимиотерапии.

Во второй главе описаны все разделы дизайна исследования, дана подробная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с лимфомой Ходжкина. Четко и понятно описаны характеристики используемых в работе методов исследования. Выбранные автором клинико-лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам работы, являются современными и достаточными для получения планируемых результатов. Методом ПЦР с

детекцией в реальном времени определены 20 вариантов нуклеотидной последовательности основных генов метаболизма, транспорта и экскреции противоопухолевых средств, проанализирована экспрессия 20 наиболее значимых для опухолевых клеток Березовского-Рид-Штернберга микроРНК, что позволило автору дать комплексную оценку молекулярно-генетического профиля у больных лимфомой Ходжкина. Методы статистического анализа описаны полно и понятно, соответствуют современным требованиям и вопросов не вызывают.

В третьей главе автор излагает результаты изучения структуры и частоты встречаемости лекарственно-индуцированной токсичности гепатобилиарной и сердечно-сосудистой системы, а также костного мозга, полученные в проспективном исследовании во время проведения программной полихимиотерапии I линии у больных лимфомой Ходжкина. Дается оценка информативности расчета суммарных курсовых доз противоопухолевых препаратов с определением пороговых значений алкилирующих средств, статистически достоверно ассоциированных с развитием токсических осложнений. Установлена самостоятельная значимость отдельных изучаемых молекулярно-генетических предикторов развития негативных последствий специфического лечения, выявление которых возможно на этапе диагностики заболевания. Определены связи ряда микроРНК с развитием гепатобилиарной токсичности, экспрессия let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p статистически значимо ассоциированы с развитием анемии во время проведения программной терапии у больных лимфомой Ходжкина. Проведен анализ ген-генных взаимодействий и оценен вклад некоторых вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* в развитии гепатотоксичности и кардиоваскулярных осложнений, выявлен высокий риск снижения сократительной способности миокарда левого желудочка у больных, имеющих аллель T или делецию аллеля A в некоторых генах цитохромов P450. Исследование качества жизни пациентов с лимфомой Ходжкина на этапах до и

после проведения полихимиотерапии показало его снижение к концу программы лечения по большинству критериев, что подтверждает необходимость начала профилактики осложнений на этапе до проведения специфической терапии с целью минимизации последствий химиотерапии и сокращения сроков реабилитации пациентов с лимфомой Ходжкина. Итогом анализа, проведенного в третьей главе, стали предложения по внедрению в рутинную клиническую практику определения молекулярно-генетических и клиничко-фармакологических факторов риска развития токсических осложнений терапии еще на этапе диагностики заболевания с целью персонализированного подбора сопроводительной терапии.

Разделы **«Обсуждение результатов»** и **«Заключение»** содержат формулировку основных положений диссертации и представляют собой хорошо проработанное и обоснованное подведение итогов исследования. В этих главах диссертантом проводится глубокий анализ использованной литературы, анализируются представленные результаты собственного исследования, дается их научное обоснование и корректное сопоставление с данными российских и зарубежных авторов.

Выводы вытекают из поставленных задачи полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы и содержат предложения для медицинских учреждений гематологического профиля по определению группы пациентов с высоким риском развития гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и костномозговой токсичности современной полихимиотерапии I линии у больных лимфомой Ходжкина в соответствии с их фармакогенетическими особенностями индивидуальной переносимости предстоящего лечения на этапе диагностики заболевания.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам

диссертации. Изложенный на 24 страницах автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней. Принципиальных замечаний к работе нет.

В качестве дискуссии представляется целесообразным сделать акцент на доказанных автором, но не выделенных положениях, которые актуальны для общей клинической практики при проведении современного лечения в первой линии терапии лимфомы Ходжкина. Доказанные диссертантом, как критичные для гепатотоксичности дозы циклофосфана и этопозида достигаются к 3-4 циклу химиотерапии при проведении программы BEACOPP. Также автором показано, что после 4-х циклов как при схеме BEACOPP, так и ABVD вдвое увеличивается частота анемии 3-4 степени. В настоящее время основным трендом в терапии первой линии при лечении лимфомы Ходжкина является ПЭТ-адаптированная терапия, которая подразумевает де-эскалацию, то есть снижение интенсивности терапии и/или уменьшение числа при достижении полного метаболического ответа после 2-х циклов, что, соответственно, уменьшает как гепато-, так и миелотоксичность химиотерапии у большей части пациентов без снижения эффективности лечения. Таким образом, своим исследованием автор еще раз подтверждает целесообразность и значение ПЭТ-адаптированного подхода при лечении лимфомы Ходжкина и более широкое его внедрение в практику.

Более сложной проблемой является кардиотоксичность, которая в группе молодых пациентов не столь часто реализуется при проведении лечения, но негативное значение которой увеличивается в отдаленном периоде, особенно через 15-20 лет после окончания лечения. В отдаленные после лечения сроки летальность от кардиотоксических осложнений превышает летальность от самого заболевания. Поэтому для профилактики кардиотоксичности безусловно очень важны генетические предикторы, которые могут выявить пациентов с высоким риском её развития, нуждающихся в коррекции терапии первой линии,

индивидуальном подборе сопроводительной терапии и длительном наблюдении. Однако насколько в общей клинической практике возможна реализация определения вариантов нуклеотидной последовательности rs1065852 гена *CYP2D6*10*, гена *CYP2D6*3* и rs1799853 гена *CYP2C9*2* и планируется ли продолжение исследования с длительным наблюдением за пациентами группы риска.

Заключение

Таким образом, диссертация Шебуняевой Яны Юрьевны на тему «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 содержится решение актуальной научной задачи, посвященной изучению молекулярно-генетических и клинико-фармакологических предикторов развития гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и костномозговой токсичности программной противоопухолевой терапии I линии у больных лимфомой Ходжкина на этапе диагностики заболевания, имеющее важное и перспективное значение для российской медицины. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости работа Шебуняевой Яны Юрьевны, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Т.И. Поспеловой и доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН В.А. Вавилина полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой

степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент:

Демина Елена Андреевна, д.м.н. (14.01.12), профессор
Профессор кафедры гематологии и
клеточной терапии института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
д.м.н., профессор

Демина Елена Андреевна

« 18 » _____ марта _____ 2025

Подпись д.м.н., профессора Деминой Е.А. заверяю
Заместитель генерального директора
по научной и образовательной деятельности
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
к.м.н.



Пулин Андрей Алексеевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Тел.: +7(495)603-72-18
e-mail: iuv-uoo@yandex.ru

