

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Семочкина Сергея Вячеславовича
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 и 1.5.7 - Генетика.

Актуальность темы исследования

В связи с существенным улучшением результатов лечения пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), становится актуальным изучение последствий проведенной химиолучевой терапии, которые могут регистрироваться не только во время лечения пациента, но и через многие годы после его окончания. Наиболее распространенными нежелательными эффектами проводимой программной полихимиотерапии являются поражения гепатобилиарной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и костного мозга.

Используемые в программах 1-й линии терапии цитостатические агенты метаболизируются преимущественно в печени при участии цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз и ряда других ферментов, а транспорт и экскреция активных метаболитов осуществляется Р-гликопротеином, продуктом гена *ABCB1/MDR1*. Активность и количество ферментов зависят от экспрессии генов, которая в свою очередь зависит от однонуклеотидных замен в генах биотрансформации и транспорта ксенобиотиков. Кроме того, накапливаются данные по микроРНК, отвечающих за регуляцию ряда важных процессов, включая экспрессию генов цитохромов P450. Известно, что наличие некоторых однонуклеотидных замен в генах метаболизма, транспорта и экскреции противоопухолевых препаратов и их метаболитов связаны с увеличением тяжести токсических осложнений у больных

неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой. Целенаправленных работ в этом направлении у пациентов с ЛХ не проводилось.

Учитывая длительную предполагаемую продолжительность жизни пациентов с ЛХ и высокую социально-медицинскую значимость органной токсичности при проведении противоопухолевой терапии, диссертационная работа Шебуняевой Я.Ю., посвященная определению фармакогенетических предикторов формирования токсических осложнений программной полихимиотерапии 1-й линии у больных ЛХ несомненно является актуальной.

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

Степень достоверности полученных в диссертационной работе Шебуняевой Я.Ю. результатов не вызывает сомнений. В исследование включены данные 122 пациентов с ЛХ, собранные до и во время проведения программной полихимиотерапии. Автором проанализированы результаты общеклинического обследования, определены суммарные курсовые дозы цитостатических препаратов, изучена структура и частота вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохрома P450, *GSTP1* и *ABCB1*, экспрессия ряда наиболее значимых микроРНК в ткани лимфатических узлов в дебюте заболевания и оценено качество жизни (опросник SF-36) до и после программной противоопухолевой терапии. Автором проведена оценка корреляционных связей суммарных доз химиопрепаратов с экспрессией наиболее значимых микроРНК и показателями, характеризующими гепатобилиарную, гематологическую и кардиоваскулярную токсичность.

Статистический анализ адекватен задачам и дизайну исследования, проведен корректно с использованием набора современных инструментов математического анализа и программного обеспечения. Все это делает достоверными полученные результаты, на основании которых были сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации. Материалы диссертации представлены в публикациях 19 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах перечня ВАК.

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

Несомненным достоинством работы является то, что автором на новом методическом уровне определены клинические и молекулярно-генетические предикторы формирования органной токсичности. Выявлен высокий процент печеночной (80%) токсичности и миелосупрессии (более 95%) у больных ЛХ после проведения программ полихимиотерапии 1-й линии (ABVD и BEACOPP), что подтверждает необходимость определения группы больных с высоким риском нежелательных осложнений. Определены пороговые значения суммарных доз химиопрепаратов, подтверждающие их влияние на риск формирования токсических эффектов. Важным итогом работы является полученная автором конкретизация молекулярно-генетических предикторов развития печеночной и сердечно-сосудистой токсичности: наличие аллеля Т в генотипах с однонуклеотидными заменами гена *ABCB1* – rs1128503, rs1045642 и rs2032582, генов цитохромов Р450 – *CYP2D6*10* и *CYP2C9*2*, а также делеция аллеля А в генотипе *CYP2D6*3*.

Очевидной новизной и заслугой автора является исследование взаимодействия между конкретными вариантами нуклеотидной последовательности генов цитохромов Р450, *GSTP1* и *ABCB1* в отношении гепатобилиарной токсичности. Определено, что основной вклад в развитие гепатотоксичности вносит rs1045642 гена *ABCB1* (1,39%). Полученные результаты, определяющие патогенетические механизмы формирования нежелательных явлений противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина, могут быть использованы для персонификации подходов к сопроводительной терапии с целью минимизации токсических осложнений.

Проведенный автором комплексный анализ экспрессии ряда наиболее значимых микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов в дебюте заболевания представляет собой важный и, безусловно, новый раздел работы. Соискатель впервые продемонстрировал значимость новых и доступных

биомаркеров в прогнозировании развития токсических осложнений противоопухолевой терапии, а именно: let-7c-5p, miРНК-23a-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-205-5p, miРНК-96-5p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, miРНК-128-3p, miРНК-185-5p. Данные результаты позволяют предполагать, что указанные микроРНК могут оказывать влияние на клетки эмбрионально родственных им тканей и регулировать их процессы дифференцировки, созревания и апоптоза, а также экспрессию генов цитохромов Р450, таким образом, определяя свой вклад в развитие токсических эффектов противоопухолевой терапии.

В целом очень важным и новым итогом работы является определенный автором и соответствующий стратегии развития современной медицины перечень клинических и молекулярно-генетических предикторов формирования органной токсичности программной полихимиотерапии для персонифицированного прогнозирования рисков возникновения осложнений терапии, что позволит выбрать оптимальную тактику сопроводительного лечения у больных ЛХ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы Шебуняевой Я.Ю. имеют несомненную практическую и научную значимость. Автором изучена распространенность токсических осложнений противоопухолевой терапии, структура вариабельности нуклеотидной последовательности генов метаболизма, транспорта и экскреции цитостатических средств, дана оценка профилю экспрессии наиболее значимых микроРНК в биоптатах лимфатических узлов и показателям качества жизни. Полученные результаты демонстрируют необходимость оптимизации подходов к прогнозированию риска развития нежелательных эффектов терапии на этапе постановки диагноза для выбора оптимальной тактики сопроводительного лечения.

Доказанная в ходе исследования прогностическая значимость отдельных клинико-фармакологических, молекулярно-генетических признаков (наличие аллеля Т в генотипах с однонуклеотидными заменами гена *ABCB1* – rs1128503, rs1045642 и rs2032582, генов цитохромов Р450 – *CYP2D6*10* и *CYP2C9*2*, а также делеция

аллеля А в генотипе *CYP2D6**, суммарная доза этопозиды ≥ 488 мг и циклофосфамида ≥ 3010 мг) позволит обоснованно осуществлять их своевременную диагностику и коррекцию.

Результаты проведенного исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования Шебуняевой Я.Ю. соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (пункт 4) и паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика (пункты 19 и 24).

Оценка содержания диссертации

Работа Шебуняевой Я.Ю. написана в традиционном стиле. Цели и задачи исследования сформулированы четко и соответствуют идее диссертации. Работа включает в себя введение, обзор литературы, методологию и методы исследования, 8 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала и приложение. Диссертация представлена на 202 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 34 таблицами, 35 рисунками, приложением. Перечень использованных литературных источников составляет 265 публикаций, из которых 218 в зарубежных изданиях.

Во введении автор обосновывает выбор темы исследования, акцентируя внимание на фрагментарности существующих исследований, посвященных проблеме токсических осложнений специфической противоопухолевой терапии у

больных с ЛХ. **Обзор литературы** посвящен анализу современных представлений о проблеме токсичности используемых цитостатических агентов. Описаны известные причины развития нарушений метаболизма лекарственных средств и их связь с эффектами опухолевой пролиферации и программной полихимиотерапии.

Вторая глава посвящена клиническому описанию включенных в исследование пациентов с ЛХ, дизайну и методам исследования. Описана техника проведения ПЦР в реальном времени для определения вариантов нуклеотидной последовательности генов метаболизма, транспорта и экскреции (цитохромов P450, *GSTP1*, *ABCB1*) и профиля экспрессии значимых в регуляции процессов клеточной жизнедеятельности и экспрессии генов цитохромов P450 микроРНК в биоптатах пораженных лимфатических узлов. Статистический анализ результатов включал ROC-анализ, MDR-анализ и расчет отношения шансов, корреляционный анализ Спирмена.

В главе 3 изложены основные клинические и молекулярно-генетические результаты исследования. Определены пороговые значения суммарных курсовых доз противоопухолевых препаратов, ассоциированных с риском формирования токсичности. Статистически значимо определена связь гепатобилиарной и кардиологической токсичности с наличием полиморфных вариантов генов цитохромов P450 и *ABCB1*, а также уточнен вклад генов метаболизма и транспорта в развитие этих осложнений. Изучены уровни микроРНК в опухолевой ткани больных ЛХ, найдена взаимосвязь увеличения экспрессии ряда значимых микроРНК с развитием гепатотоксичности и миелосупрессии после проведения программной ПХТ. Оценено качество жизни больных ЛХ в дебюте и после проведения специфической терапии, проведено сравнение с результатами опроса контрольной группы, представленной условно здоровыми людьми. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что выделение группы пациентов с ЛХ, имеющих одонуклеотидные замены в генах цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* соответствует задачам персонализированной медицины.

Итогом анализа материалов диссертации является глава «Обсуждение

результатов», где автором суммирован и проанализирован материал предыдущих глав, представлено изучение научных результатов исследования и их сопоставление с данными других авторов. **Выводы** следуют из основных положений диссертации и соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации аргументированы. Автореферат в полной мере отражает основные результаты исследования, их обсуждение и другие положения, сформулированные в диссертации, а также выводы и практические рекомендации. Замечаний к работе нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору ряд вопросов:

1. Как можно объяснить наличие положительных корреляционных связей, обнаруженных в ходе проведения диссертационной работы, между экспрессией микроРНК в опухолевой ткани л/узлов и развитием лекарственно-индуцированного повреждения нормальных тканей печени и костного мозга?
2. Существует ли по литературным данным связь между гиперэкспрессией миРНК-23а-3р, миРНК-148b-3р, миРНК-205-5р, let-7с-5р, миРНК-96-5р, миРНК-150-5р, миРНК-183-5р с развитием других вариантов лекарственной токсичности помимо гепатотоксичности?

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 выполненных автором исследований, решена важная научная задача – определена структура клинико-фармакологических и молекулярно-генетических факторов риска развития токсических осложнений программной полихимиотерапии 1-й линии. Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о

личном вкладе автора в науку и практику.

Диссертационное исследование Шебуняевой Яны Юрьевны по актуальности, научной новизне, практической значимости и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 в редакции №62 от 25.01.2024 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 Гематология и переливание крови, 1.5.7 Генетика.

Официальный оппонент:

Зав. группой высокодозной химиотерапии и
трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А.
Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови),
профессор кафедры онкологии, гематологии и
лучевой терапии педиатрического факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Семочкин С.В.

19.03.2025

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.б.н.

Жарова Е.П.

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Тел./факс: +7 495 945-80-20, email: mnioi@mail.ru

<https://www.mnioi.nmicr.ru>