

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шебуняевой Яны Юрьевны на тему:  
**«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 диссертации.** Лимфома Ходжкина — это злокачественная опухоль лимфоидной ткани, характеризующаяся появлением одноклеточных опухолевых клеток Ходжкина и/или гигантских многоядерных клеток Березовского-Рид-Штернберга наряду с воспалительно-гранулематозной инфильтрацией. В настоящее время лимфома Ходжкина признана потенциально излечимым заболеванием, при применении современных программ химиотерапии могут быть излечены до 80-85 % пациентов. В возрастной категории от 15 до 30 лет на лимфому Ходжкина приходится каждый шестой онкологический диагноз. Даже при распространенных стадиях заболевания лимфома Ходжкина хорошо поддается лечению с помощью комбинированной химиолучевой терапии.

Метаболизм используемых в программной полихимиотерапии цитостатических препаратов происходит, главным образом, в печени при участии цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз, глюкуронилтрансфераз, ацетилтрансфераз и метилтрансфераз, а транспорт и экскреция активных метаболитов осуществляется Р-гликопротеином, продуктом гена *ABCB1*. В свою очередь, экспрессия некоторых генов цитохромов P450 регулируется рядом микроРНК, представляющих собой короткие некодирующие РНК.

Поиск объективных инструментов, позволяющих рассчитать риск развития токсических осложнений у пациентов с лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания до проведения программной терапии и разработать оптимальные схемы сопроводительной терапии для сохранения высокого уровня качества жизни пациентов является приоритетной задачей современной онкогематологии.

В связи с этим, не вызывает сомнений актуальность работы Я.Ю. Шебуняевой, посвященной изучению молекулярно-генетических особенностей развития нежелательных эффектов противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина, ассоциированных с индивидуальной регуляцией экспрессии и вариабельностью нуклеотидной последовательности генов метаболизма, транспорта и экскреции цитостатических средств.

**Дизайн исследования.** Дизайн диссертационной работы представлен двумя вариантами обсервационного исследования. Фрагмент работы, посвященный изучению структуры и распространенности токсических осложнений программной противоопухолевой терапии, предиктивной роли клинико-фармакологических факторов риска развития лекарственно-индуцированных осложнений и исследование качества жизни у пациентов с лимфомой Ходжкина имеет характер проспективного исследования, тогда как фрагмент, посвященный анализу вариабельности нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1*,



*ABCB1*, а также экспрессии ряда наиболее значимых микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов в развитие нежелательных последствий программной терапии представляет из себя одномоментное исследование.

Представленный автореферат диссертации написан научным языком.

**Достоверность результатов и выводов** не вызывает сомнений и обеспечена применением в ходе исследования комплекса современных методов исследования и статистической обработки, достаточной выборкой больных лимфомой Ходжкина (122 пациента). Диагноз заболевания был подтвержден всеми необходимыми современными методами исследования согласно стандарту обследования больных лимфомой Ходжкина в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.). Контрольная группа для анализа качества жизни формировалась из условно здоровых лиц, не имеющих опухолевого процесса или обострения хронических заболеваний и была репрезентативна по полу и возрасту. Также в качестве группы контроля исследованы биоптаты больных реактивной лимфаденопатией в отношении экспрессии значимых микроРНК. Методики обследования, использованные в работе, были стандартизованы для всех участников. Использовались апробированные лабораторно-инструментальные методы, сертифицированные наборы реагентов и приборы, современные компьютерные программы для анализа и обработки полученных данных.

**Теоретическая и практическая значимость работы** несомненна. Результаты исследования внедрены в практику гематологического отделения Городского гематологического центра и гематологического отделения с блоком асептических палат областной клинической больницы г. Новосибирска, а также в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета.

**На основании сказанного выше следует заключить, что** диссертационная работа Шебуняевой Я.Ю. на тему: «Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным трудом, в котором решена научная задача – персонифицированной оценки риска развития органной токсичности программной противоопухолевой терапии I линии у больных лимфомой Ходжкина на основе оценки фармакогенетических предикторов для раннего выявления, профилактики и индивидуализации терапевтических подходов сопроводительной терапии, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Шебуняева Яна Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени



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

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет Д 21.2.046.07 на базе ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Ведущий научный сотрудник,  
заведующий отделением клинической  
гематологии и иммунотерапии  
ГБУЗ Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,  
доктор медицинских наук

  
Т.А. Митина

Подпись д.м.н. Т.А. Митиной заверяю:

Ученый секретарь  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

Дата: 11.03.2025

Контактные данные: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Тел.: +7 (495) 681-35-09, сайт института [www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)