

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 диссертационного исследования

В связи с улучшением подходов в лечении большинства онкогематологических заболеваний, в том числе лимфомы Ходжкина, растет продолжительность жизни пациентов. Полихимиотерапия является основным компонентом программной комбинированной химиолучевой терапии у больных лимфомой Ходжкина. Использование цитостатических препаратов демонстрирует положительный противоопухолевый эффект, но, также, оказывает выраженное повреждающее действие на органы-мишени, непосредственно участвующие в биотрансформации цитостатических средств.

Малые некодирующие РНК, называемые микроРНК, регулируют экспрессию большинства генов, включая гены цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, осуществляющих химические изменения структуры лекарственных средств, поддерживают нормальные функции клеток и их созревание и дифференцировку. Изменение экспрессии микроРНК ассоциированное с опухолевым процессом, может влиять на силу терапевтического воздействия противоопухолевых препаратов и усиливать их токсичность. В отечественной и зарубежной литературе исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических особенностей метаболизма и транспорта противоопухолевых препаратов у больных лимфомой Ходжкина, представлены незначительно. В этой связи, диссертационное исследование Шебуняевой Яны Юрьевны, посвященное структурированию факторов риска развития нежелательных последствий программной полихимиотерапии на этапе диагностики заболевания с целью их своевременной профилактики, является актуальным для практического здравоохранения.

Научная новизна работы заключается в том, что Я.Ю. Шебуняевой впервые в условиях обсервационного исследования с элементами одномоментного и проспективного анализа определена частота развития гематологических и негематологических осложнений терапии и спектр основных факторов риска их развития.

Впервые у больных лимфомой Ходжкина проведен комплексный анализ экспрессии 20 микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов и 20 вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* и оценены их ассоциации с проявлениями наиболее часто встречающихся токсических осложнений противоопухолевой терапии. Выявлено, что экспрессия миРНК-23a-3p, миРНК-148b-3p, миРНК-205-5p, миРНК-96-5p, миРНК-150-5p, миРНК-183-5p у больных ЛХ имела положительную корреляционную связь с развитием синдрома холестаза, let-7c-5p – с синдромом цитолиза, а экспрессия let-7c-5p, миРНК-185-5p и миРНК-128-3p – с развитием анемического синдрома.

Особо стоит отметить, что впервые с помощью MDR-анализа автором определен вклад и характер взаимодействия генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*. Кроме того, выявлены гомозиготные ТТ генотипы *CYP2D6*10*, *CYP2C9*2*, 1236ТТ, 2677ТТ и 3435ТТ гена *ABCB1*, определяющие высокий риск развития негативных последствий наряду с пороговыми значениями суммарных доз алкилирующих препаратов (циклофосфамид $\geq 3009,5$ мг и этопозид более $\geq 487,5$ мг). Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на высокую эффективность специфической терапии, актуальной остается проблема развития токсичности лечения у больных лимфомой Ходжкина, и степень ее выраженности ассоциирована с наличием фармакогенетических факторов риска.

Таким образом, безусловно, новым итогом диссертационного исследования Я.Ю. Шебуняевой является выявление конкретных генотипов, ассоциированных с высоким риском гепатобилиарных и сердечнососудистых осложнений, а также выявление взаимосвязей экспрессии микроРНК с развитием анемического синдрома и гепатотоксичности во время проведения противоопухолевой терапии.

Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели, выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации четко сформулированы. Достоверность практических результатов обусловлена достаточной выборкой пациентов, наличием групп сравнения и контрольной группой, применением современных высокотехнологичных методов диагностики и корректным статистическим анализом полученных данных.


Материал в автореферате изложен грамотно, предельно доказательно, хорошо иллюстрирован. Выводы диссертации четко аргументированы результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Результаты исследования в достаточной мере отражены в печати. По теме диссертации представлено 4 публикаций в журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий для публикаций результатов диссертаций, зарегистрированы 3 базы данных. Автореферат отображает суть диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Заключение

Автореферат диссертации Шебуняевой Яны Юрьевны «Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина» отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней. На основании автореферата по актуальности, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Шебуняевой Я.Ю. соответствует требованиям пункта № 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, ед. от 18.03.2023г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

а её автор заслуживает присуждение 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:

Руководитель отдела клинической онкологии
научно-исследовательского института детской
онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии,
трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской
онкологии факультета послевузовского образования
имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
имени академика И.П. Павлова Минздрава России к.м.н.  Н.Б. Михайлова

« 12 » марта 2025 г.

Подпись кандидата медицинских наук Михайловой Наталии Борисовны «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова
Минздрава России
д.м.н., профессор

  В.Ф. Беженарь

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: 8 (812) 338-78-95. E-mail: info@1spbgmu.ru