

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

В настоящее время, несмотря на расширение применения и успехи таргетной терапии, сохраняет свою актуальность полихимиотерапия (ПХТ) опухолевых заболеваний, что в полной мере относится и к онкогематологическим заболеваниям, одним из которых является лимфома Ходжкина (ЛХ). Разработанные протоколы полихимиотерапии I-й линии (ABVD, BEACOPP) показали свою высокую терапевтическую эффективность (до 90% ремиссии), но, в то же время, связаны с широким спектром побочных эффектов, проявляющихся особенно поражением печени, сердечно-сосудистой, кроветворной, нервной и репродуктивной систем. В этой связи использование фармакогенетических подходов к индивидуализации химиотерапии может оказаться эффективным инструментом в повышении безопасности лечения ЛХ вследствие того, что полиморфные варианты генов биотрансформации ксенобиотиков выступают в качестве ключевых модификаторов токсификации (усиления токсичности), детоксикации (снижения токсичности) и экскреции химиопрепаратов. Поэтому научная работа Шебуняевой Я.Ю. является крайне актуальной и представляет собой пилотное исследование в России в контексте фармакогенетики лимфомы Ходжкина.

В рамках диссертационного исследования Шебуняевой Я. Ю. впервые выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов цитохромов P450 *CYP2D6* и *CYP2C9*, вовлеченных в метаболизм химиопрепаратов, с повышенным риском кардиотоксических эффектов у пациентов с ЛХ – снижением сократительной способности левого желудочка. Анализ взаимодействий генов, выполненный методом Multifactor Dimensionality Reduction, показал, что сочетание вариантов 1236C>T, 3435C>T и 2677G>T гена *ABCB1* вносит наибольший вклад в формирование гепатотоксичности (увеличение уровня АЛТ, АСТ и ЩФ в плазме крови). Автором установлены положительные корреляции уровней экспрессии отдельных микроРНК с маркерами гепатотоксичности (miR-let-7c-5p, miR-23a-3p) и тяжестью анемии (miR-185-5p и miR-128-3p). Важным результатом работы является определение диссертантом кумулятивных доз химиопрепаратов этопозида и циклофосамида, превышение которых увеличивает риск развития гепатотоксичности. В онкогематологической практике данные референтные значения окажутся востребованными для выявления среди пациентов с ЛХ группы риска развития гепатотоксичности как самостоятельные показатели. Их определение до начала лечения позволит дифференцированно подходить к выбору сопроводительной гепато- и кардиопротективной терапии, своевременно проводить профилактику побочных реакций на цитостатические препараты. Наряду с этим, пациентам с ЛХ оправдано назначение предиктивного генетического тестирования аллелей *CYP2D6**10, *CYP2D6**3 и *CYP2C9**2 для прогнозирования кардиотоксичности ПХТ, а также полиморфных вариантов rs1128503, rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1* и определение уровня экспрессии микроРНК miR-23a-3p, miR-148b-3p, miR-205-5p, miR-let-7c-5p, miR-96-5p, miR-150-5p и miR-183-5p для оценки индивидуального риска развития органотоксических осложнений и персонализации противоопухолевой терапии. Таким образом, отсутствие отечественных клинических рекомендаций по предупреждению нежелательных побочных реакций ПХТ подчёркивает практическую значимость результатов, полученных в исследовании Шебуняевой Я.Ю., и обосновывает необходимость их внедрения в работу специализированных отделений химиотерапии пациентов с лимфомой Ходжкина.

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается использованием репрезентативных выборок пациентов и корректным применением современных инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов.

Замечаний и вопросов к автореферату нет. Есть лишь пожелание в дальнейшем использовать общепринятый термин “однонуклеотидный полиморфизм” (англ.: single nucleotide polymorphism) вместо “вариант нуклеотидной последовательности” для обозначения полиморфных вариантов генов, характеризующихся вариабельностью одного нуклеотида.

Содержание автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Шебуняевой Яны Юрьевны на тему: «Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по своей актуальности, научной новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови; 1.5.7 Генетика.

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

Директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии,
Заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики,
профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии
Курского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук (03-00-15 –генетика), профессор

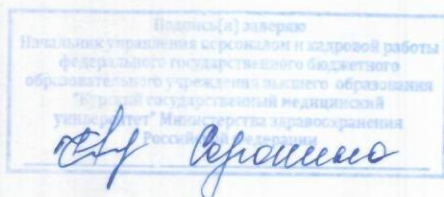
14.03.2015

Дата

Подпись

Полоников Алексей Валерьевич

Подпись Полоникова А.В. заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)
305041. К.Маркса,3, г. Курск. Тел. +7(4712) 588-137. E-mail: kurskmed@mail.ru