

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

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественное заболевание лимфатической системы, в лечении которого используют протоколы полихимиотерапии (ПХТ). Протоколы ПХТ включают большое количество лекарств с разными механизмами действия и весьма эффективны в лечении основного заболевания – ремиссия может быть достигнута у 80% получивших лечение. Однако, побочные эффекты ПХТ в виде нарушений функции печени, сердца, системы кроветворения и др. встречаются с высокой частотой, переходят в хронические состояния и значительно снижают качество жизни излеченных от ЛХ пациентов. Успехи фармакогенетики в изучении генов, причастных к лекарственному ответу и развитие ДНК-технологий в диагностике вариантов нуклеотидных последовательностей делают возможным работы по изучению индивидуальных особенностей пациентов в целях достижения оптимальных результатов терапии. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,3 на 100 000 населения, преимущественно среди людей трудоспособного возраста, в фармакогенетическом аспекте это заболевание изучено недостаточно, поэтому диссертация Я.Ю. Шебуняевой является актуальной.

В работе исследована группа пациентов с ЛХ из 122 чел., использовано большое количество клинических, функциональных, клинико-биохимических методов. Фармакогенетическая часть исследования методически выполнена с использованием полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени (ПЦР-РВ). Проведена оценка 15 полиморфных вариантов для 7 генов, кодирующих основные участвующие в метаболизме лекарств цитохромы P450 (*CYP*), 2 полиморфных варианта гена глутатион S-трансферазы P1 (*GSTP1*) и 3 – гена *ABCB1*, кодирующего транспортер р-гликопротеин (multidrug resistance protein 1, MDR1). Выполнена оценка экспрессии 20 микроРНК (миРНК), для которых показано участие в регуляции экспрессии генов *CYP*, онкогенные либо онкосупрессорные эффекты, влияние на развитие фиброза или цирроза печени.

В работе Шебуняевой Я.Ю. получены результаты, характеризующиеся научной новизной. Впервые определены ассоциации вариантов *ABCB1*/1236T>C, 2677T>G/A и 3435T>C у больных ЛХ с риском развития гепатобилиарных осложнений, а наличие аллелей генов *CYP2D6**10, *CYP2D6**3A и *CYP2C9**2 – с риском кардиотоксичности. Расчет отношения шансов, обычно используемый в поиске ассоциаций, дополнен методом Multifactor Dimensionality Reduction, позволяющим охарактеризовать взаимодействие вариантов последовательностей изученных генов в развитии органной токсичности. Выявлены прямые корреляции между экспрессией ряда микроРНК и развитием гепатобилиарной и костномозговой токсичности: между концентрацией АСТ и уровнем экспрессии let-7c-5p ($p=0,04$), между повышением уровня ЩФ и уровнем экспрессии миРНК-23a-3p ($p=0,04$), миРНК-148b-3p ($p=0,02$), миРНК-205-5p ($p=0,02$), между концентрацией общего билирубина и миРНК-96-5p ($p=0,02$), миРНК-150-5p ($p=0,03$), миРНК-183-5p ($p=0,03$).

Результаты работы в целом очерчивают круг пациентов, предсказуемо имеющих более высокий риск нежелательных осложнений ПХТ и нуждающихся в дополнительных сопроводительных мероприятиях.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах Перечня ВАК, в том числе 1 публикация в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science, зарегистрированы 3 базы данных и 15 тезисов в материалах конференций. Результаты работы доложены на всероссийских научных конференциях и конференциях с международным участием.

Ознакомление с материалами автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа 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 и 1.5.7. Генетика, по своей актуальности, научной новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови (медицинские науки) и 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

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

И.о. ректора ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России,

доктор медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология),
профессор, профессор РАН, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ

11 марта 2025 г.



Сычев Дмитрий Алексеевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Д.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
д.м.н., профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: rmapo@rmapo.ru; Телефон: 8 (495) 680-05-99