

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

Стратегия лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) продолжает развиваться в соответствии с принципами персонифицированной медицины. В такой ситуации актуальным вопросом становится ранняя профилактика осложнений противоопухолевой терапии, среди которых особое место занимают лекарственно-индуцированные повреждение печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек, а также токсическая миелосупрессия и нарушение ремоделирования костной ткани. Гепатобилиарная и гематологическая токсичность, как и развитие кардиологических осложнений, являются хорошо известными и часто встречающимися осложнениями терапии больных с ЛХ, однако в литературе редко можно встретить исследования, посвященные изучению и поиску предикторов развития нежелательных явлений еще на этапе диагностики заболевания.

Вероятной причиной развития гепатотоксичности является метаболизм противоопухолевых препаратов, связанных с активностью в гепатоцитах ферментов семейства цитохромов Р450 в I фазу, трансферазами и эпоксидгидролазами во II фазу и белками-транспортерами Р-гликопротеина, продукта гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR1/ABCB1*). Изменение экспрессии ключевых генов метаболизма и транспорта цитостатических агентов, ассоциированное с однонуклеотидными заменами или регуляцией некодирующих микроРНК, может влиять на скорость химических реакций, что приводит к накоплению метаболитов во внутренней среде организма, увеличивая их побочные эффекты. Последующие за этим редукции доз лекарственных препаратов или отмена программной терапии увеличивают риск формирования рефрактерности заболевания, снижает показатели долгосрочной выживаемости и качество жизни больных лимфомой Ходжкина.

С этих позиций диссертационная работа Шебуняевой Я.Ю., посвященная изучению факторов риска органной токсичности, ассоциированной с метаболизмом противоопухолевых препаратов, включенных в программы I линии терапии больных лимфомой Ходжкина, является актуальной и перспективной.

Достоверность представленных результатов и выводов не вызывает сомнений. Клинические, лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования, а также общепринятые статистические методы, которые были привлечены Шебуняевой Я.Ю. для решения поставленных задач и получения

результатов, современны, информативны и соответствуют цели и задачам диссертационной работы. Выводы логично вытекают из полученных результатов и отражают суть проведенного исследования.

Научная новизна работы несомненна. На основании результатов собственных исследований автором выявлена высокая частота гепатобилиарных, кардиоваскулярных и гематологических осложнений на фоне противоопухолевой терапии при ЛХ, что указывает на актуальность данной проблемы для Российской популяции больных. По результатам проведенного исследования определено, что у 67% больных ЛХ повреждение печени имеет гепатоцеллюлярный тип и чаще встречается при проведении программ BEACOPP в сравнении с ABVD. Полученные данные свидетельствуют о высокой токсичности используемых алкилирующих препаратов, и степень выраженности негативных последствий нарастает в соответствии с суммарной курсовой дозой препаратов. Подтверждено прогностическое значение в развитии гепатотоксичности суммарной дозы этопозиды $\geq 487,5$ мг и циклофосфамида $\geq 3009,5$ мг, что является одним из важных аспектов работы и обуславливает необходимость усовершенствования эффективных программ сопроводительной гепатопротекторной терапии для данной группы больных.

Несомненным вкладом в понимание патогенетических механизмов развития гепатобилиарных и сердечно-сосудистых осложнений, а также токсической миелосупрессии у больных лимфомой Ходжкина является изучение взаимодействия различных вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* с помощью MDR-анализа на различных этапах терапии и комплексный анализ экспрессии микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов. Выявленные закономерности помогут на более глубоком молекулярно-генетическом уровне анализировать особенности процессов биотрансформации и экскреции ксенобиотиков у больных ЛХ. Большой интерес представляют данные по изучению путей регуляции как процессов дифференцировки, созревания и запрограммированной смерти клеток, так и их генетического аппарата посредством микроРНК.

Диссертационная работа Шебуняевой Я.Ю. посвящена решению важных задач в рамках медико-социальной адаптации больных после терапии лимфомы Ходжкина, таких как, определение молекулярно-генетических и фармакологических факторов риска развития органной токсичности на основании результатов комплексного исследования. Прикладная часть работы имеет хорошую перспективу широкого внедрения, практические рекомендации, разработанные автором, могут быть использованы в работе врачей гематологов лечебно-профилактических учреждений. Автореферат написан грамотно, хорошо иллюстрирован.

Заключение

На основании вышесказанного можно заключить, что диссертационная работа Яны Юрьевны Шебуняевой на тему: «Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина» соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика.

Заведующая отделением противоопухолевой
лекарственной терапии и гематологии отдела
гематологии и трансплантации костного мозга
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Г.С. Тумян

Подпись Г.С. Тумян «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
к.м.н.



И.Ю. Кубасова

Дата: 20 марта 2025

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.
Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел.: +7(499)324-11-14,

e-mail: director@ronc.ru