

# **РЕЗУЛЬТАТЫ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

**Шебуняевой Яны Юрьевны**

**Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости  
противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина**

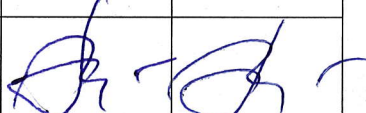
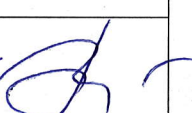
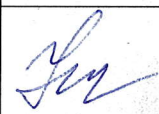
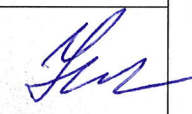
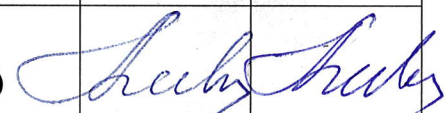
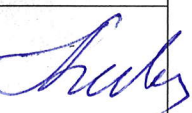
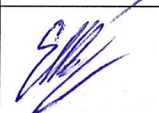
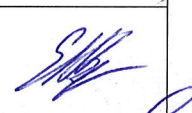
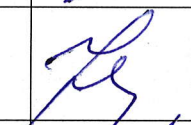
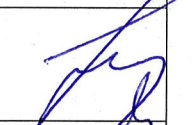
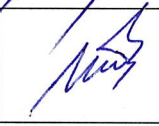
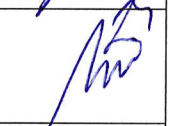
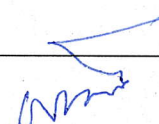
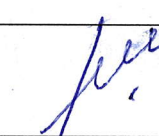
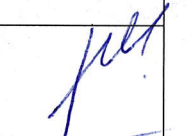
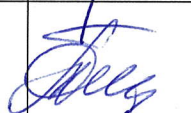
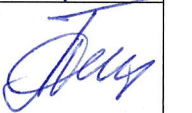
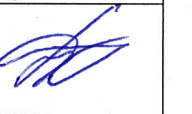
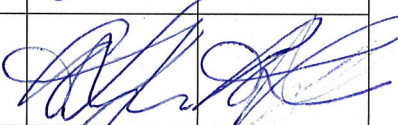
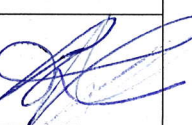
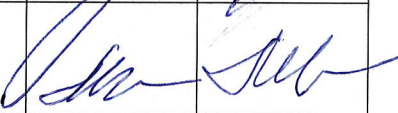
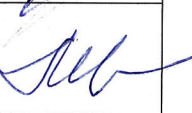
3.1.28. Гематология и переливание крови;

1.5.7. Генетика

(медицинские науки)

# ЯВОЧНЫЙ ЛИСТ

членов диссертационного совета 21.2.046.07, созданного  
на базе Новосибирского государственного медицинского университета,  
к заседанию совета от 22 октября 2025 года протокол № 5  
по защите диссертации Шебуняевой Яне Юрьевне  
по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови, 1.5.7. Генетика

| Фамилия И. О.                                             | Ученая степень,<br>шифр специальности в совете          | Явка на<br>заседание<br>(подпись)                                                     | Получение<br>бюллетеня<br>(подпись)                                                   |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Поспелова Татьяна Ивановна<br>(председатель)              | доктор медицинских наук,<br>(3.1.28, медицинские науки) |    |    |
| Немчанинова Ольга Борисовна<br>(заместитель председателя) | доктор медицинских наук,<br>(3.1.23, медицинские науки) |    |    |
| Агеева Татьяна Августовна<br>(ученый секретарь)           | доктор медицинских наук<br>(3.1.28, медицинские науки)  |    |    |
| Воропаева Елена Николаевна                                | доктор медицинских наук<br>(3.1.28, медицинские науки)  |    |    |
| Ковалева Юлия Сергеевна                                   | доктор медицинских наук<br>(3.1.23, медицинские науки)  |   |   |
| Ковынев Игорь Борисович                                   | доктор медицинских наук<br>(3.1.28, медицинские науки)  |  |  |
| Максимова Юлия Владимировна                               | доктор медицинских наук<br>(3.1.23, медицинские науки)  |  |  |
| Момот Андрей Павлович                                     | доктор медицинских наук<br>(3.1.28, медицинские науки)  |  |  |
| Новиков Юрий Александрович                                | доктор медицинских наук<br>(3.1.23, медицинские науки)  |                                                                                       |                                                                                       |
| Позднякова Ольга Николаевна                               | доктор медицинских наук<br>(3.1.23, медицинские науки)  |  |  |
| Решетникова Татьяна Борисовна                             | доктор медицинских наук<br>(3.1.23, медицинские науки)  |  |  |
| Скворцова Наталия Валерьевна                              | доктор медицинских наук<br>(3.1.28, медицинские науки)  |  |  |
| Хрянин Алексей Алексеевич                                 | доктор медицинских наук<br>(3.1.23, медицинские науки)  |  |  |
| Гуляева Людмила Федоровна                                 | доктор медицинских наук<br>(1.5.7, медицинские науки)   |  |  |



**ПРОТОКОЛ № 5**  
**ЗАСЕДАНИЯ СЧЕТНОЙ КОМИССИИ, ИЗБРАННОЙ**  
**ДИССЕРТАЦИОННЫМ СОВЕТОМ 21.2.046.07, созданным**  
**на базе Новосибирского государственного медицинского университета**

от «22» октября 2025 г.

Состав избранной комиссии

Ковалев И.Б., Воронцова ЕИ,  
Хромен А.А.

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу присуждения **Шебуняевой Я. Ю.** ученой степени **кандидата медицинских наук.**

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом Минобрнауки России от 25.05.2022 № 513/нк.

В состав диссертационного совета дополнительно введены 3 человек.

Присутствовало на заседании 14 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 3.1.28. – 6; 1.5.7. – 3.

Роздано бюллетеней 14

Осталось не розданных бюллетеней 2

Оказалось в урне бюллетеней 14

Результаты голосования по вопросу присуждения **Шебуняевой Я. Ю.** ученой степени **кандидата медицинских наук**

За 14

Против 0

Недействительных бюллетеней 0

Члены счетной комиссии.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.046.07, СОЗДАННОГО  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 22 октября 2025 года № 5

О присуждении Шебуняевой Яне Юрьевне, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фармакогенетические особенности индивидуальной переносимости противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина» по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика принята к защите 19 февраля 2025 г. (протокол заседания № 2) диссертационным советом 21.2.046.07, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, совет утвержден приказом Минобрнауки России от 25.05.2022 № 513/нк.

Соискатель Шебуняева Яна Юрьевна, 20 апреля 1992 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2023 году окончила аспирантуру в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; работает врачом-гематологом в гематологическом отделении с блоком асептических палат Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Диссертация выполнена на кафедре терапии, гематологии и

трансфузиологии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в Научно-исследовательском институте молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор Пospelова Татьяна Ивановна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, заведующий; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Вавилин Валентин Андреевич, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», директор института.

Официальные оппоненты:

1) Демина Елена Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии и клеточной терапии института усовершенствования врачей, профессор кафедры.

2) Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, группа высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, заведующий группой.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и

трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Бессмельцевым Станиславом Семеновичем, доктором медицинских наук, профессором, руководителем научных исследований, заслуженным деятелем науки Российской Федерации, указал, что диссертационная работа Шебуняевой Яны Юрьевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – изучены молекулярно-генетические и фармакологические предикторы развития токсических осложнений противоопухолевой терапии I линии у больных лимфомой Ходжкина.

Соискатель имеет 19 печатных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 19 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 работ, в том числе 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 статья в журнале категории K1 и 2 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, из них 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science (19 печатных работ, авторского вклада 2,6 печатных листа и объемом научных изданий 20,8 печатных страниц). В опубликованных работах полно отражены результаты диссертационного исследования: подтверждена высокая значимость наличия однонуклеотидных замен в генах цитохромов P450 (*CYP*), *GSTP1* и *ABCB1*, ассоциированных с развитием гепатобилиарной и кардиоваскулярной токсичности, а также экспрессии let-7c-5p, miРНК-23a-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-205-5p, miРНК-96-5p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, связанной с гепатотоксичностью и let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p – с токсической миелосупрессией, представленной анемическим синдромом. Определено, что достижение суммарных курсовых доз этопозиды  $\geq 487,5$  мг и циклофосфамида  $\geq 3009,50$  мг может быть рассмотрено в качестве дополнительного фармакологического предиктора развития лекарственно-индуцированного повреждения печени во время проведения программной полихимиотерапии I линии у больных лимфомой

Ходжкина. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значительные работы:

1. Роль полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* в развитии токсических осложнений при проведении программной противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с классической лимфомой Ходжкина / Я. Ю. Шебуняева, О. Б. Горева, М. С. Войтко [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024 – Т. 17, № 2 – С. 141–153.

2. МикроРНК как молекулярный предиктор формирования гематологической токсичности при проведении программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина / Я. Ю. Шебуняева, Ю. А. Веряскина, С. Е. Титов [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2024 – Т. 8, № 2 – С. 64–76.

3. Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии / Я. Ю. Шебуняева, И. Н. Нечунаева, Е. В. Воронцова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2023. – Т. 7, № 1 – С. 54–66.

4. MicroRNA expression profiling of diffuse large b-cell lymphoma / Yu. A. Veryaskina, S. E. Titov, I. B. Kovynev [and oth., including Ya. Yu. Shebunyaeva] // Molecular Biology. – 2023 – Т. 57, № 3 – Р. 475–481.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из: Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова от кандидата медицинских наук Н. Б. Михайловой; Курского государственного медицинского университета от доктора медицинских наук, профессора А. В. Полоникова; Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского от доктора медицинских наук Т. А. Митиной; Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования от доктора медицинских наук, профессора Д. А. Сычева; Самарского государственного медицинского университета от доктора медицинских наук, профессора И. Л. Давыдкина; Российского научно-исследовательского института гематологии и

трансфузиологии ФМБА от доктора биологических наук И. С. Мартынкевич; Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова от доктора медицинских наук, профессора В. О. Саржевского; Главного военного клинического госпиталя им. академика Н. Н. Бурденко от доктора медицинских наук, профессора О. А. Рукавицына; Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина от доктора медицинских наук, профессора Г. С. Тумян; Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова от доктора медицинских наук Г. Н. Салогуб, отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что основные научные направления деятельности представляемых кафедр и подразделений созвучны тематике данной диссертационной работы, что подтверждается наличием у них научных публикаций в ведущих рецензируемых научных изданиях по гематологии и генетике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлено, что больные лимфомой Ходжкина имеют высокий риск развития гепатобилиарных, сердечно-сосудистых осложнений, а также токсической миелосупрессии во время проведения программной полихимиотерапии I линии; изучена частота встречаемости генотипов, содержащих однонуклеотидные замены, значимые для метаболизма, транспорта и экскреции противоопухолевых препаратов, у больных лимфомой Ходжкина в Новосибирской области, определены варианты нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, ассоциированных с нежелательными явлениями противоопухолевой терапии: rs1128503, rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1* с гепатотоксичностью, а наличие аллеля T в генотипах *CYP2D6\*10* и *CYP2C9\*2* и делеция аллеля A в генотипе *CYP2D6\*3* – с кардиотоксичностью; исследована экспрессия специфичных для клеток Березовского-Рид-Штерберга микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных лимфомой

Ходжкина, показан ее дифференциально-диагностический потенциал между лимфомой Ходжкина и реактивными лимфаденопатиями;

изучены взаимосвязи между экспрессией let-7c-5p, miРНК-23a-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-205-5p, miРНК-96-5p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p и гепатотоксичностью, let-7c-5p, miРНК-185-5p, miРНК-128-3p и анемическим синдромом во время проведения программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина;

выявлены пороговые значения суммарных курсовых доз этопозида  $\geq 487,5$  мг и циклофосфида  $\geq 3009,50$  мг, которые могут быть использованы как самостоятельные и независимые факторы оценки риска развития гепатотоксичности во время проведения противоопухолевой терапии I линии у больных лимфомой Ходжкина;

проведена оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина до и после программной полихимиотерапии I линии, выявлены ассоциации между снижением физического и психоэмоционального компонентов здоровья и развитием осложнений специфического лечения;

раскрыта перспективность работ, направленных на изучение индивидуальных особенностей токсичности цитостатических агентов и разработку персонализированных алгоритмов сопроводительной терапии, обеспечивающих безопасность использования лекарственных препаратов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

использованы необходимые молекулярно-генетические, гистологические, иммуногистохимические, а также статистические методы исследований;

дополнены и расширены существующие представления о вкладе однонуклеотидных замен в генах метаболизма, транспорта и экскреции противоопухолевых препаратов, а также экспрессии значимых для клеток Березовского-Рид-Штернберга микроРНК в развитие токсических осложнений программной полихимиотерапии I линии у больных лимфомой Ходжкина;

установлены молекулярно-генетические и фармакологические детерминанты развития гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и гематологической

токсичности, которые могут быть использованы для стратификации больных лимфомой Ходжкина в терапевтические группы с целью индивидуализации терапии и увеличения ее безопасности;

предложена модернизация диагностического алгоритма пациентов с лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания для определения группы высоко риска развития токсических осложнений программной полихимиотерапии I линии;

раскрыт потенциал дальнейших исследований, направленных на обеспечение безопасности проводимой противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина в соответствии с молекулярно-генетическими особенностями метаболизма лекарственных средств.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

полученные данные служат основой персонализации лечения и обеспечивают усовершенствование схем ведения больных лимфомой Ходжкина: в дебюте заболевания при выявлении молекулярно-генетических и фармакологических предикторов развития нежелательных последствий противоопухолевой терапии следует использовать с органопротективной целью индивидуально скорректированные схемы сопроводительной терапии;

результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета, практику гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»;

по результатам научно-исследовательской работы были зарегистрированы три базы данных: «Полиморфные варианты генов цитохромов P450 2C и 2D в выборке больных лимфомой Ходжкина» (Свидетельство о регистрации базы данных 2021623005, 17.12.2021); «Полиморфные варианты генов цитохромов P450 1A, 2B, 3A в выборке больных лимфомой Ходжкина» (Свидетельство о регистрации базы данных 2021623035, 20.12.2021); «Полиморфные варианты генов транспортного белка MDR1 и фермента второй фазы метаболизма

ксенобиотиков в выборке больных лимфомой Ходжкина» (Свидетельство о регистрации базы данных 2023620037, 09.01.2023), которые могут быть использованы для дальнейших исследований в Научно-исследовательском институте молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»;

представлены практические рекомендации, реализация которых направлена на оптимизацию работы врача-гематолога.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

идея базируется на обобщении знаний ведущих зарубежных и отечественных исследователей по проблеме токсичности противоопухолевой терапии;

теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными сведениями по теме диссертации;

собственное исследование по изучению частоты встречаемости и взаимодействию в отношении токсичности полихимиотерапии однонуклеотидных замен в генах цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, а также оценке экспрессии значимых для опухолевых клеток микроРНК у пациентов с лимфомой Ходжкина было выполнено на сертифицированном оборудовании, с контролем качества, согласно имеющимся требованиям. Интерпретация полученных данных проводилась с использованием современных рекомендуемых руководств;

использовано сравнение результатов данных, полученных в собственном исследовании, данных других авторов, полученных ранее при изучении токсичности полихимиотерапии у различных групп больных;

установлена тесная взаимосвязь полученных автором данных, с данными литературы по рассматриваемой тематике и их взаимодополняемость;

использованы адекватные методы сбора и обработки информации: достаточный объем респондентов и применение современных способов статистической и биоинформационной обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор диссертационного исследования лично участвовал в разработке дизайна исследования, внес личный вклад в формулировку цели и задач исследования, самостоятельно проводил

выполнение всех этапов работы: анализ данных литературы, сбор биологического материала и клинических данных, статистическую обработку данных, обобщение, интерпретацию научных результатов, обсуждение результатов исследования и формирование выводов. В соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Шебуняева Я. Ю. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 22 октября 2025 года диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений, решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития отечественной гематологии и генетики, присудить Шебуняевой Я. Ю. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3 доктора наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.