

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, заведующей отделением гематологии и химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы» Барях Елены Александровны на автореферат диссертационной работы Гурьевой Оксаны Дмитриевны «Прогнозирование эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Эффективность программ лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей оценивается не только по частоте достижения полных ремиссий, но и на основании осложнений противоопухолевого лечения. Одним из наиболее токсичных препаратов, используемым в лечении ОЛЛ является метотрексат. Межиндивидуальные различия клинических вариантов токсичности высоких доз метотрексата ( $> 1\text{г/м}^2$ ) могут быть объяснены анализом роли фармакогенетических факторов.

Диссертационная работа направлена на решение актуальной задачи - оптимизации лечения ОЛЛ у детей для повышения его эффективности и безопасности на основе анализа фармакогенетических биомаркеров, имеет важное значение для развития онкологии и персонализированной медицины.

Научная новизна и практическая значимость работы определяются тем, что установлены ассоциативные связи между полиморфными вариантами генов белков-переносчиков метотрексата и развитием нежелательных реакций и неблагоприятных исходов терапии высокодозным метотрексатом, на основании которых разработаны эффективные прогностические модели неблагоприятных исходов терапии и вероятности задержки элиминации метотрексата, что отражает необходимость комплексного подхода к оценке эффективности и безопасности лечения.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне, в соответствии с принятыми стандартами клинических и фармакогенетических исследований. Полученные результаты, выводы и практические рекомендации обоснованы, подтверждаются достаточным объемом клинического материала, применением адекватных статистических методов обработки данных. Основные результаты исследования отражены в опубликованных работах, из них 2 статьи в рецензируемых отечественных журналах, индексируемых в системах Scopus и РИНЦ, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации изложен на 24-х страницах, содержит 7 рисунков и 2 таблицы, текст полностью отражает объем и уровень проведенного исследования, позволяет в достаточной мере ознакомиться с содержанием работы. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифрам специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам и основаны на достоверных результатах.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Гурьевой Оксаны Дмитриевны «Прогнозирование эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для практической медицины. В диссертационной работе решена важная задача клинической онкологии и фармакологии – оптимизация терапии ОЛЛ у детей, на основании индивидуальных фармакогенетических маркеров. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта

2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Д.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии  
ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»

*Согласна на сбор, обработку, хранение и  
передачу моих персональных данных*

Барях Елена Александровна

*01.04.2025г.*

Подпись Барях Е.А. «заверяю»:

Зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»

кандидат медицинских наук



Самсонова Инна Владимировна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы». 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. тел.: +7 (495) 870-36-07, e-mail: [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru), <https://www.52gkb.ru>

## ОТЗЫВ

автореферат диссертационной работы Гурьевой Оксаны Дмитриевны «Прогнозирование эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Высокодозный метотрексат (HD-MTX > 1г/м<sup>2</sup>) является основным компонентом терапии острого лимфобластного лейкоза у детей, позволяющий достигать длительных полных ремиссий. Полиморфные варианты генов, кодирующих белки-транспортеры метотрексата, частично объясняют различия его переносимости и эффективности, но важную роль также играют клинические факторы, морфо-иммунологические характеристики острого лейкоза, особенности терапии.

Актуальность темы исследования определяется высокой частотой развития индивидуальной лекарственной токсичности метотрексата и вариабельностью исходов терапии, несмотря на колоссальные успехи в виде многолетних полных ремиссий в общей популяции пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

Научная новизна и практическая значимость работы определяются полученными результатами, свидетельствующими о том, что существует необходимость применения фармакогенетического тестирования для прогнозирования развития нежелательных реакций и неблагоприятных исходов терапии высокодозным метотрексатом у детей с острым лимфобластным лейкозом. На основании достоверных ассоциативных связей между возникновением нежелательных лекарственных реакций и полиморфными вариантами генов, кодирующих белки-переносчики метотрексата, разработаны эффективные прогностические модели, включающие как клинические, так и генетические предикторы, что отражает необходимость комплексного подхода к оценке безопасности терапии метотрексатом и открывает перспективы дальнейших

научных разработок. Цель проведенной работы полностью соответствует выбранной теме, а задачи в полной мере раскрывают цель исследования.

Полученные в диссертации результаты и выводы основаны на достаточном объеме клинического материала, а с учетом 5-летнего периода наблюдения, делают работу уникальной в рамках кандидатской диссертации. Применение современных валидизированных методов диагностики, включая генетические, с последующей обработкой полученных данных наиболее современными методами статистического анализа, включая логистическую регрессию, позволили автору разработать прогностические модели для определения неблагоприятных исходов терапии с включением высоких доз метотрексата и вероятности задержки элиминации метотрексата. Достоверность полученных результатов и научная новизна не вызывают сомнения.

Автореферат Гурьевой О.Д. полностью раскрывает содержание диссертационного исследования, написан академическим языком, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Диссертационная работа Гурьевой Оксаны Дмитриевны «Прогнозирование эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение важной для онкологии научной задачи - повышение эффективности и безопасности фармакотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей на основе анализа фармакогенетических биомаркеров, имеющей существенное значение для практической медицины.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, а также значимости полученных результатов, диссертационная работа Гурьевой Оксаны Дмитриевны полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335,

от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Заведующий отделом лекарственного  
лечения ЗНО МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала  
ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
д.м.н., 02.04.2025



Фалалеева Н.А.

Подпись руки д.м.н. Н.А. Фалалеевой подтверждаю.  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
к.б.н.



Жарова Е.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4; тел.: +7(800)250-87-00; e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru