

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кантемировой Бэлы Исмаиловны на диссертационную работу 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).

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений, так как обусловлена высокой долей побочных эффектов, связанных с терапией острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, несмотря на значительные успехи в достижении многолетних полных ремиссий. В мировой литературе подчёркивается многофакторность причин развития тяжелых нежелательных лекарственных реакций при терапии с включением метотрексата в высоких ($1000-5000 \text{ мг/м}^2$) дозах. Согласно современным научным данным отмечается значительная межиндивидуальная вариабельность токсичности лекарственных средств и исходов заболевания, в связи с чем, роль фармакогенетики в выявлении полиморфных вариантов генов-кандидатов, для оптимизации терапевтических подходов весьма высока. Белки-транспортеры экспрессируются в разных тканях и оказывают значительный эффект на фармакокинетику метотрексата (его абсорбцию, распределение и элиминацию), основного препарата протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза. Среди множества генов-кандидатов в данной работе в качестве биомаркеров были обоснованно и логично выбраны гены белков-транспортеров: ген *SLCO1B1*, переносчик органических анионов растворенного вещества 1B1, и ген *ABCB* (аденозинтрифосфатсвязывающая кассета подсемейства В, член 1), кодирующий аденозинтрифосфатзависимый насос, также называемый геном множественной лекарственной резистентности (*MDR1*, *MIM* *171050), которые по данным крупных рандомизированных исследований были связаны с развитием тяжелой нейтропении и оказывали влияние на бессобытийную и безрецидивную выживаемость больных. Выбор данной темы диссертационного исследования связан с изучением роли проводимой

терапии, оценки токсических эффектов метотрексата и фармакогенетического тестирования как методов, позволяющих достоверно прогнозировать развитие нежелательных реакций и неблагоприятных исходов.

Таким образом, диссертационная работа Гурьевой Оксаны Дмитриевны является актуальной и имеет значительные практические перспективы.

Научная новизна

Гурьевой О.Д. изучена частота встречаемости генетических полиморфизмов белков-транспортеров метотрексата *ABCB1* и *SLCO1B1* у детей с острым лимфобластным лейкозом, определены ассоциативные связи между токсическими нежелательными лекарственными реакциями (≥ 3 степеней выраженности) высокодозного метотрексата и носительством полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Установлены ассоциативные связи между неблагоприятными исходами терапии детей с острым лимфобластным лейкозом высокодозным метотрексатом и носительством полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Впервые разработаны высокоэффективные прогностические модели риска развития неблагоприятных исходов терапии высокодозным метотрексатом, учитывающие как клинические, так и генетические факторы, а также дозу препарата. Это определяет научную новизну и практическую значимость полученных результатов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне, в соответствии с принятыми стандартами фармакогенетических исследований, с использованием современных статистических методик. Полученные автором новые данные согласуются с описанными в зарубежных источниках результатами исследований ассоциаций токсичности метотрексата с полиморфными вариантами генов белков-транспортеров. Достоверность полученных данных основана на корректном использовании современных аналитических методов статистики. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы сформулированы четко, аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Практическая значимость диссертации

Значение результатов диссертационной работы для науки и клинической практики весьма высоко, поскольку с фундаментальных позиций определены новые факторы токсичности проводимого лечения при остром лимфобластном лейкозе у детей. Эти данные существенно обогатили клиническую фармакологию.

Разработанные в диссертационной работе прогностические модели токсичности метотрексата являются высокоточными, понятными и простыми для

применения в клинической практике, помогут врачам-онкологам, гематологам, клиническим фармакологам определять вероятность и прогнозировать токсичность метотрексата.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Гурьевой О.Д. написана в традиционном стиле, изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из 3 глав (обзор литературы, описание материалов и методических подходов, полученных результатов и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендации, списка сокращений и условных обозначений, приложений и списка литературы, включающего 152 литературных источника. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками.

Во **введении** диссертации подробно описаны актуальность темы и степень разработанности проблемы, логично сформулированы цель и задачи, представлена научная новизна, практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту.

В **литературном обзоре** на 27 страницах представлена эпидемиология, статистика заболеваемости, описана этиология, клинические особенности, диагностика, терапевтические подходы и основные результаты лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Подробно описана роль метотрексата в терапии ОЛЛ, его механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности. Большое внимание уделено фармакогенетическим основам лекарственной токсичности, где ведущее значение имеют гены фолатного пути (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *DHFR*) и гены белков-транспортеров лекарственных средств (*SLCO1B1*, *SLC19A1*, *OAT1*, *OAT3*). Представлен интерес зарубежных исследовательских групп к практическому использованию фармакогенетических данных (St. Jude Children's Research Hospital, Food and Drug Administration, ALL IC-BFM) с целью улучшения терапевтических результатов при ОЛЛ у детей. В целом литературный обзор построен логично, написан грамотным языком, позволяет получить полное представление о современном состоянии исследований в данной области.

В **главе «Материалы и методы»** на 15 страницах представлена полная клиническая характеристика пациентов, подробно описаны используемые методики определения полиморфизмов генов *ABCBI* и *SLCO1B1*. Схема дизайна исследования кратко описывает его суть. Критерии токсичности, включения, исключения пациентов, соответствуют современным стандартам проведения клинических исследований.

В главе «Результаты собственных исследований и их обсуждение» на 40 страницах подробно представлены результаты клинико-фармакогенетического исследования, с тщательным статистическим анализом и сопоставлением полученных данных. Показано, что пациенты с генотипами СС rs1128503 *ABCB1*, ТТ *SLCO1B1* T521C rs4149056, ТТ *ABCB1* C3435Trs1045642 имеют повышенный риск развития тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР): орофарингеального мукозита [$p=0,047$, ОШ: 2,1 (95% ДИ: 1,01-4,55)], выраженной инфекции [$p=0,046$, ОШ: 2,7 (95% ДИ: 1,-7,1)], нейротоксичности [$p=0,041$, ОШ: 2,3 (95% ДИ: 1,02,-5,12)], соответственно. Степень выраженности орофарингеального мукозита и гепатотоксичности достоверно коррелирует с временем экскреции метотрексата ($p<0,001$), как показателя, отражающего фармакокинетику препарата, однако связь полиморфных вариантов генов белков-транспортеров с задержкой элиминации метотрексата не подтвердилась. Пациенты-носители «дикого» генотипа GG гена *ABCB1* rs2032582 ($p=0,023$, ОШ: 2,5 (95% ДИ: 1,12-5,5)) и генотипа ТТ гена *ABCB1* rs4148738 ($p=0,031$, ОШ: 2,4 (95% ДИ: 1,07-5,3)) имеют повышенный риск развития неблагоприятных событий в отсроченном периоде, что также подтверждено анализом выживаемости по методу Каплана-Мейера. Показатели пятилетней бессобытийной выживаемости при ОЛЛ достоверно выше в группе носителей генотипов ТТ и GT, чем в группе носителей GG «дикий тип» гена *ABCB1* rs2032582 (90,5% и 72,1%, соответственно, $p=0,031$), в группе носителей СС «дикий тип» гена *ABCB1* rs4148738 выше, чем у носителей генотипов ТТ и TC (96,2% и 78,8%, соответственно, $p=0,047$). Объем полученных результатов является достаточным для формулирования и обоснования представленных выводов.

В обсуждении автор подводит итог проведенного исследования, сравнивая полученные данные с уже имеющимися в научной литературе.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы, оформлен с соблюдением всех требований.

Замечания по работе. Имеются отдельные стилистические неточности, которые не снижают ценности и значимости данной работы, и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Гурьевой О.Д.

В целом диссертация производит положительное впечатление. Изложение обладает целостностью и завершенностью. Работа написана хорошим литературным языком. Интерес исследователя к этой проблеме позволяет надеяться, что автором будет продолжено изучение фармакогенетических биомаркеров, создание полноценных алгоритмов прогнозирования нежелательных

реакций и неблагоприятных исходов терапии с акцентом на индивидуальное дозирование цитостатиков, а полученные результаты будут внедрены в системы поддержки принятия решений.

Для поддержания научной дискуссии автору хотелось бы задать ряд вопросов.

1. Почему Вы, оценивая безопасность и эффективность терапии высокодозным метотрексатом, не ограничились поиском значимых ассоциативных связей между исходами лечения и полиморфными вариантами гена *ABCB1*, но и построили прогностические модели для неблагоприятных исходов?

2. Каким образом осуществлялся выбор предикторов при построении прогностических моделей?

3. Помимо таких предикторов, как полиморфные варианты генов белков-транспортеров метотрексата, рассматривали ли вы другие известные значимые факторы, увеличивающие риск рецидива заболевания у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, например, нарушение тайминга введения химиопрепаратов, цитогенетические аномалии?

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Проведенное Гурьевой О.Д. исследование имеет теоретическое и практическое значение. Разработанные практические рекомендации по проведению фармакогенетического тестирования с целью выявления носителей генотипа *CC* гена *ABCB1* rs1128503, *GG* гена *ABCB1* rs203258, *TT* гена *ABCB1* rs4148738, *TT* гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 для прогнозирования эффективности и безопасности терапии метотрексатом детей с острым лимфобластным лейкозом может быть использован в работе стационарных отделений лечебных учреждений онкологического и гематологического профиля с целью усовершенствования и оптимизации терапии детей с острым лимфобластным лейкозом. Данные, полученные в исследовании, открывают новые возможности в персонализированном подходе к выбору адекватных методов терапии детей с ОЛЛ, а также своевременное и современное проведение сопроводительной терапии.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Гурьевой Оксаны Дмитриевны «Прогнозирование эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей» является самостоятельной, завершённой научно – квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение


эффективности и безопасности фармакотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей на основе анализа фармакогенетических биомаркеров, что имеет существенное значение для развития современной практической медицины с акцентом на прецизионный подход.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости 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).

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Официальный оппонент

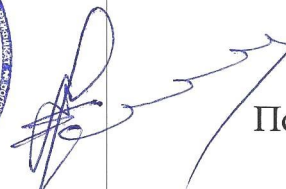
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор,
профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



Кантемирова Б.И.
15.04.2025г.

Подпись д.м.н., профессора, Кантемировой Елены Исмаиловны заверяю:

И.о. проректора по учебно-воспитательной работе
д.м.н., профессор

Попов Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121; Тел.: 8 (8512) 66-94-80; <http://astgmu.ru>; e-mail: post@astgmu.ru