

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «15» мая 2025 г., № 14

О присуждении Гурьевой Оксане Дмитриевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогнозирование эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите «06» марта 2025 года (протокол заседания №6) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Гурьева Оксана Дмитриевна «22» июня 1996 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, по специальности «Педиатрия».

В 2024 году соискатель окончила аспирантуру на базе кафедры последипломного образования врачей департамента образования ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача-детского онколога отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре последипломного образования врачей департамента образования (на базе отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология, лучевая терапия «17» апреля 2023 г., иностранный язык (английский) «27» января 2023 г., история и философия науки «16» января 2023 г., фармакология, клиническая фармакология «23» мая 2024 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 20/5-24 выдана «10» июня 2024 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители

доктор медицинских наук, доцент, Валиев Тимур Теймуразович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова, отделение детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1, заведующий;

доктор медицинских наук, доцент, Савельева Марина Ивановна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт непрерывного профессионального образования, кафедра терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, профессор кафедры;

Алешина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел клеточной и иммунной терапии, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Зубаровской Людмилой Степановной, доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева, и Колбиным Алексеем Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, и утвержденном Кулагиным Александром Дмитриевичем, доктором медицинских наук, доцентом, проректором по научной работе, указала, что диссертация Гурьевой Оксаны Дмитриевны «Прогнозирование эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при

остром лимфобластном лейкозе у детей» является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизации фармакотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей для повышения ее эффективности и безопасности на основе анализа фармакогенетических биомаркеров, реализуя принцип персонализированного подхода, что имеет существенное значение для развития современной практической медицины. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 25.01.2024 г., №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор, Гурьева Оксана Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 3 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражены результаты ассоциативного анализа взаимосвязи полиморфных вариантов генов белков-транспортеров *SLCO1B1* и *ABCB1* с клиническими вариантами токсичности метотрексата при терапии острого лимфобластного лейкоза у детей, подтверждена связь с нежелательными лекарственными реакциями и неблагоприятными исходами терапии.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 0,875 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Гурьева, О. Д. Влияние фармакогенетических параметров на клинические варианты токсичности метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей / О. Д. Гурьева, М. И. Савельева, Т. Т. Валиев // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 7. – С. 66–70.
2. Гурьева, О. Д. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков SLC01B1 и ABCB1 с клиническими вариантами токсичности метотрексата при терапии острого лимфобластного лейкоза у детей / О. Д. Гурьева, М. И. Савельева, Ж. А. Созаева, Т. Т. Валиев // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 53-59.
3. Savelyeva, M. I. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety of methotrexate treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia / M. I. Savelyeva, O. D. Gurieva, T. T. Valiev, Zh. A. Sozaeva, S. N. Kondratenko, M. V. Ilyin // Drug Metabolism and Personalized Therapy. — 2023. — Vol. 38. — iss:4. - P.349-357.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Барях Еленой Александровной, доктором медицинских наук, заведующим отделением гематологии и химиотерапии. В отзыве указано, что диссертация Гурьевой О.Д. «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 острого лимфобластного лейкоза 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 г. №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).

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Фалалеевой Натальей Александровной, доктором медицинских наук, заведующим отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба. В отзыве указано, что диссертация Гурьевой О.Д. «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 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 г. №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).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, профессор, и Алешина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны прогностические модели, демонстрирующие взаимосвязь клинических и генетических факторов, определяющих неблагоприятные исходы терапии метотрексатом детей с острым лимфобластным лейкозом;

предложена оригинальная научная гипотеза о наличии взаимосвязи полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* с развитием токсических реакций и неблагоприятных исходов терапии метотрексатом при остром лимфобластном лейкозе у детей;

доказана необходимость и перспективность более широкого применения фармакогенетического тестирования для прогнозирования токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2009;

введены в клиническую практику рекомендации по проведению фармакогенетического тестирования с целью выявления носителей генотипа *CC ABCB1* rs1128503, *GG ABCB1* rs203258, *TT ABCB1* rs4148738, *TT SLCO1B1* T521C rs4149056.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, что полиморфизмы генов *ABCB1* и *SLCO1B1* значимо ассоциированы с токсическими явлениями, отмеченными при проведении протокола ALL IC-BFM 2009 у детей с острым лимфобластным лейкозом, неблагоприятными исходами терапии (рецидив, прогрессирование, смерть). Данные положения вносят существенный вклад в расширение представлений об этиологии возникновения токсических явлений и возможных терапевтических опций для их коррекции.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** метод логистической регрессии для определения прогностических биомаркеров, имеющих значение для оценки эффективности терапии.

изложены убедительные доказательства взаимосвязи генотипа *GG* «дикий тип» *ABCB1* rs2032582 и генотипа *TT ABCB1* rs4148738 с повышенным риском развития неблагоприятных событий (рецидив, летальный исход), генотипа *CC ABCB1* rs1128503 с повышенным риском развития орофарингеального мукозита 3-4 ст., генотипа *TT SLCO1B1* T521C rs4149056 с повышенным риском развития клинически значимой инфекции 3-5 ст.;

раскрыты основные преимущества использования сведений о развитии более тяжелых нежелательных токсических реакций при терапии высокодозным метотрексатом по протоколу ALL IC-BFM 2009 при наличии определенных полиморфизмов генов белков-переносчиков, что обеспечивает комплексное

понимание фармакокинетики и фармакодинамики, эффективности и безопасности терапии метотрексатом;

изучены фармакогенетические биомаркеры в контексте развития нежелательных реакций и неблагоприятных исходов терапии высокодозным метотрексатом по протоколу ALL IC-BFM 2009 острого лимфобластного лейкоза у детей, проведена оценка прогностического значения изучаемых биомаркеров, получены значимые ассоциативные связи фармакогенетических и клинических характеристик больных;

проведена модернизация подхода к оценке и обоснованию нежелательных реакций и неблагоприятных исходов терапии высокодозным метотрексатом по протоколу ALL IC-BFM 2009, определение в качестве одной из причин их наступления - индивидуальных особенностей пациентов, включающих полиморфизмы генов белков-транспортеров лекарственных средств.

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

разработано и внедрено в стационарных условиях фармакогенетическое тестирование, которое расширяет возможности прогнозирования нежелательных реакций и неблагоприятных исходов терапии метотрексатом при остром лимфобластном лейкозе у детей;

определены перспективы практического использования полученных результатов для персонализированного подхода в терапии больных острым лимфобластным лейкозом;

создан и представлен анализ влияния биомаркеров нежелательных реакций и неблагоприятных исходов терапии метотрексатом при остром лимфобластном лейкозе у детей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам;

теория построена на подробном анализе отечественных и зарубежных литературных данных, международных клинических рекомендаций, посвященных практическому использованию фармакогенетического тестирования при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей;

идея базируется на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований: детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital, США), консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC, США), исследовательской группы IC-BFM (Германия). Практическая значимость фармакогенетических тестирований очевидна – от индивидуального дозирования лекарственных препаратов (с учетом полиморфизмов генов, определяющих метаболизм и клиренс цитостатиков) до направленного предварительного сопроводительного лечения ожидаемой токсичности. В настоящее время в Российской Федерации объем проводимых фармакогенетических исследований в клинической медицине не достаточен, а в детской онкологии отсутствует;

использованы данные систематического обзора и мета-анализа, представленного под руководством Song Z., результаты исследований Ma et al. и Esmaili et al., Treviño L.R., для сравнения с полученными результатами диссертационной работы. Противоречия в представленных научных работах указывают на то, что полиморфные варианты генов могут влиять на функцию одного белка-транспортера одновременно через разные однонуклеотидные полиморфизмы. Выявленные совпадения: у пациентов-носителей «дикого» генотипа СС *ABCB1* rs1128503 в 2,1 раз повышен риск развития орофарингеального мукозита 3-4 степени относительно пациентов с мутантными генотипами; с генотипом ТТ *ABCB1* 3435C>T rs1045642 повышен риск развития нейротоксичности в 2,3 раза; «дикий» генотип СС *ABCB1* rs2032582 и ТТ *ABCB1* rs4148738 ассоциированы с более низкой безсобытийной выживаемостью, имеют

повышенный риск развития событий в отдаленном периоде в 2.5 и 2.4 раза, соответственно;

установлено, что проведение фармакогенетического тестирования позволяет прогнозировать развитие неблагоприятных исходов терапии и нежелательных реакций у больных острым лимфобластным лейкозом при проведении терапии высокодозным метотрексатом по протоколу ALL IC-BFM 2009. Проведено сравнение результатов автора и данных литературы, полученных ранее по рассматриваемой тематике, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках (Song Z., Hao Q., Liu S., Zhai X. W., Ma C. X., Esmaili M. A.);

использованы современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведен расчет объема выборки по методу К.А. Отдельновой (исследование средней точности при статистической мощности 80%). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественный показатель представлялся в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75%Q) при ненормальном распределении данных. Межгрупповые различия оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера с использованием post-hoc анализа, сила взаимосвязи оценена с помощью критерия V Крамера, для таблиц большей размерности в качестве меры связи - отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Для построения прогностических моделей применялся метод бинарной логистической регрессии с корректировкой точки cut-off при помощи ROC-анализа. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера только в группе больных с первично-установленным диагнозом ОЛЛ (n=106). Во всех процедурах статистического

анализа критический уровень значимости принимали $p < 0,05$, статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США).

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, сборе данных о 124 больных острым лимфобластным лейкозом, непосредственном участии в их лечении, в рамках проспективной части исследования, статистической обработке собранных данных, в самостоятельной интерпретации полученных данных и подготовке основных публикаций по выполненной работе на основании набранного материала, в апробации результатов исследования.

Диссертационная работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития онкологии и практической медицины.

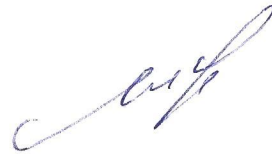
Диссертация Гурьевой О.Д. посвящена актуальной теме, имеет важное научно-практическое значение и соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №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 наук.

Соискатель Гурьева Оксана Дмитриевна, ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы д.м.н., доцента Иващенко Д.В., д.м.н., доцента Лазаревой Н.Б., д.м.н., доцента Маховой А.А., к.м.н. Михайловой С.Н. и привела собственную аргументацию.

На заседании «15» мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи - оптимизации фармакотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей для повышения ее эффективности и безопасности на основе анализа фармакогенетических биомаркеров и с помощью построения высокоэффективных прогностических моделей неблагоприятных событий, реализуя принцип персонализированного подхода, имеющей существенное значение для развития онкологии и практической медицины, присудить Гурьевой О.Д. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология «медицинские науки», проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.б.н., профессор



Красильников М.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
«15» мая 2025 г.



Кадагидзе З.Г.