

лечения ОЛЛ предполагают расчет дозы метотрексата, исходя из площади тела без учета влияния клинических или генетических факторов. В связи с этим роль фармакогенетики в выявлении полиморфизмов генов белков-транспортеров метотрексата с целью оптимизации терапии высока.

Диссертационная работа Гурьевой Оксаны Дмитриевны посвящена изучению фармакогенетических предикторов нежелательных лекарственных реакций и неблагоприятных исходов терапии высокодозным метотрексатом ОЛЛ у детей, является актуальной и имеющей значительные практические перспективы.

Связь с планом научных работ

Диссертационная работа Гурьевой Оксаны Дмитриевны выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тема диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) утверждена на заседании ученого совета научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России «17» ноября 2021 года, протокол № 4.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые в отечественной онкогематологии изучена частота встречаемости полиморфизмов генов белков-транспортеров метотрексата *ABCB1* и *SLCO1B1*, определены ассоциативные связи между токсическими нежелательными лекарственными реакциями (≥ 3 степеней выраженности) высокодозного метотрексата и носительством изучаемых генов у детей с острым лимфобластным лейкозом. Впервые установлены ассоциативные связи между неблагоприятными исходами терапии

высокодозным метотрексатом и носительством полиморфных вариантов генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Впервые разработаны прогностические модели риска развития неблагоприятных исходов терапии высокодозным метотрексатом, учитывающие как клинические, так и генетические факторы, а также дозу препарата. Полученные результаты расширяют представление об этиологии нежелательных реакции метотрексата и способах их прогнозирования, что в свою очередь позволит снизить риск их возникновения. Выводы, сформулированные автором, отличаются научной новизной, достоверностью, а практические рекомендации окажутся весьма востребованными практикующими врачами-онкологами, и фармакологами.

Достоверность выводов и результатов исследования

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам и в целом построена с учетом принципов доказательной медицины. Значительный клинический материал (124 пациента), достаточный для анализа эффективности терапии и показателей выживаемости, детальный анализ исходов лечения, наряду с применением сложных статистических методов (мультивариабельной регрессии), полученных результатов, свидетельствует об их несомненной достоверности. Выводы диссертационной работы четко сформулированы, аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Разработанные прогностические модели неблагоприятных исходов терапии метотрексатом детей с ОЛЛ, полученные сведения о развитии тяжелых нежелательных токсических реакций при наличии определенных полиморфных вариантов генов-белков переносчиков, обеспечивают комплексное понимание фармакокинетики и фармакодинамики, эффективности и безопасности терапии метотрексатом, а также своевременное и современное проведение сопроводительной терапии. Работа имеет теоретическое и практическое значения. Разработанный в ходе

выполнения диссертационной работы алгоритм прогнозирования эффективности и безопасности применения метотрексата у детей с ОЛЛ, с учетом результатов фармакогенетического тестирования полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1*, может быть использован в работе стационарных отделений лечебных учреждений гематологического профиля с целью усовершенствования и оптимизации терапии детей с ОЛЛ. Данные, полученные в исследовании, открывают новые возможности в персонализированном подходе к выбору адекватных методов терапии детей с ОЛЛ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В диссертационной работе Гурьевой О.Д. представлены новые сведения об эффективности и безопасности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования, проведен анализ и оценка влияния полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* на развитие токсических реакций и исходов терапии метотрексатом при ОЛЛ у детей. Разработаны практические рекомендации по проведению фармакогенетического тестирования с целью выявления носителей генотипа СС гена *ABCB1* rs1128503, GG гена *ABCB1* rs203258, ТТ гена *ABCB1* rs4148738, ТТ гена *SLCO1B1* T521C rs4149056. Данные результаты внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении результатов от 18.09.2024 г.), а также используются в учебно-образовательном процессе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Самостоятельно проводила лечение больных ОЛЛ. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Гурьевой О.Д. Полученные результаты представлены в опубликованных статьях по теме проведенной работы, доложены на научных конференциях, оформлены рукопись и автореферат.

Общая характеристика диссертационной работы

Структура диссертации. Диссертация Гурьевой О.Д. написана по традиционному стилю, изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из 3 глав, введения, обсуждения, 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 представлено тщательное обоснование актуальности темы проведенного исследования, на основании которой логично сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» включает сведения о современном состоянии проблемы, подробно представлены эпидемиология, статистика заболеваемости, описана этиология, клинические особенности, диагностика и терапия ОЛЛ у детей. Подробно проанализированы фармакогенетические основы лекарственной токсичности метотрексата, перспективы развития прецизионной медицины. Глава читается с интересом, приводимые литературные данные дополнены наглядными схемами и таблицами.

В **главе «Материалы и методы»** представлена полная клиническая характеристика больных и методы исследования. Подробно изложены

критерии и определения осложнений, включенных в анализ токсичности при терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009, а также методика определения полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Автор самостоятельно сформировал дизайн исследования, определил методологический подход к решению поставленных задач и необходимые для этого инструменты. Описаны критерии включения, невключения, подробно указаны все исходные данные пациентов и заболевания.

В третьей главе «**Результаты собственных исследований и их обсуждение**» представлены результаты фармакогенетического исследования, проведен тщательный анализ и сравнение всех полученных данных. Описаны и сопоставлены клинические и генетические характеристики пациентов. Представленные результаты обоснованы с помощью методов описательной статистики, которые впоследствии логично проверяются при построении прогностических математических моделей с использованием логистической регрессии. В обсуждении проводится сравнение полученных данных с уже имеющимися в научной литературе.

Выводы с 1 по 6 и практические рекомендации отражают основные положения диссертации, написаны четко в соответствии с поставленными задачами. Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. В целом диссертация производит положительное впечатление. Изложение обладает целостностью и завершенностью. Работа написана хорошим литературным языком. Принципиальных критических замечаний к работе нет. Интерес исследователя к этой проблеме позволяет надеяться, что автором будет продолжено изучение фармакогенетических биомаркеров, созданию полноценных алгоритмов прогнозирования нежелательных реакций и

неблагоприятных исходов терапии с акцентом на индивидуальное дозирование цитостатиков, внедрению в системы поддержки принятия решений.

Замечания по работе

Существенных замечаний к содержанию диссертационной работы не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гурьевой Оксаны Дмитриевны на тему: «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.

Таким образом, 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 порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её 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).

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева и кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 2025/03-06 от «28» марта 2025 года.

Профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
д.м.н., профессор

Людмила Степановна Зубаровская

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России
д.м.н., профессор

Алексей Сергеевич Колбин

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; https://www.1spbgmu.ru/ru/

Подпись руки заверяю: Зубаровская Л.С.
Специалист по кадрам
Е.В. Руденко
"28" 03 2025 г.



Подпись руки заверяю: Пшеничникова Т.В.
Ведущий документовед
Т.В. Пшеничникова
"28" 03 2025 г.

