

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Журавлевой Марины Владимировны на диссертацию Федоринова Дениса Сергеевича на тему «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Нежелательные лекарственные явления противоопухолевой терапии являются актуальной проблемой. Их развитие приводит к удлинению сроков госпитализации, назначению сопроводительной терапии, снижению качества жизни пациентов. Стандартные подходы к назначению химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта на сегодняшний день не позволяют учитывать индивидуальные особенности пациентов.

Высокая распространенность осложнений химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта указывает на необходимость поиска биомаркеров её эффективности и токсичности с разработкой методов персонализированного подхода. Одним из путей персонализации терапии может быть использование фармакогенетического подхода.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Федоринова Дениса Сергеевича не вызывает сомнений при тщательном ознакомлении с материалами и методами проведенного исследования. Изложенные в диссертации выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, достаточном объеме клинического материала (150 пациентов, получающих первую линию химиотерапии по схеме FOFLOX, а также использованием в работе современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования, тщательным

статистическим анализом, включая разработку прогностических моделей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена достаточностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа.

Автор диссертации четко сформулировал цель и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на результаты, полученные в ходе проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Федоринова Дениса Сергеевича логичны, обоснованы и четко сформулированы, имеют научно-практическое значение. Автор непосредственно участвовал во всех проведенных исследованиях на каждом этапе работы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Для проведения исследования в качестве потенциальных биомаркеров эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта выбраны как фармакогенетические биомаркеры, ассоциированные с метаболизмом цитостатиков, так и конституциональные, отражающие клинико-эпидемиологические особенности пациентов. Комплексный анализ биомаркеров позволил получить подробные и достоверные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации корректны и логичны, направлены на достижение поставленной цели исследования — улучшение результатов лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта благодаря разработке прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе фармакогенетических и конституциональных биомаркеров.

Проведённый комплексный подход исследования, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Федоринова Дениса Сергеевича, выверенная статистическая обработка данных с использованием адекватных методов, выполненных с помощью программ IBMS SPSS версии 26.0 и StatTech v. 4.1.5, позволяют с уверенностью судить о качестве проведенного исследования.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые проведена комплексная оценка токсичности и эффективности первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX в группе пациентов с метастатическим раком толстой кишки и желудка с учетом

конституциональных и фармакогенетических биомаркеров.

В диссертационной работе Федоринова Дениса Сергеевича впервые построены прогностические модели оценки эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта на основе многофакторного регрессионного анализа с учетом конституциональных и фармакогенетических особенностей пациента.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Обнаруженные ассоциации полиморфизмов генов *DPYD*, *ERCC1* и *GSTP1* с развитием токсичности химиотерапии позволяют прогнозировать развитие нежелательных реакций, тем самым увеличивая безопасность терапии.

Выявленные Федориновым Денисом Сергеевичем фармакогенетические (генотип ТТ гена *ERCC1* rs3212986 и наличие двух делеций в гене *TYMS* rs11280056) и конституциональные (ECOG2-статус, потеря массы тела, исходное снижение дозоинтенсивности лечения, развитие тяжелой токсичности в процессе лечения) биомаркеры эффективности позволят стать основой для дальнейших фармакогенетических исследований, нацеленных на повышение эффективности и безопасности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта.

Проведённое Федориновым Денисом Сергеевичем исследование определяет полученные результаты в качестве значимых для науки и практики, и раскрывают новые перспективы персонализации химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Федоринова Дениса Сергеевича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научных специальностей 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), согласно областям исследования, в частности направлениям 10,16,20; специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) согласно областям исследования, в частности направлениям 5,10.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: в т.ч. 1 - в рецензируемом научном журнале, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в т.ч. 5 – входящих в международную базу данных и систему цитирования Scopus. Результаты были доложены на российских конференциях с международным участием.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Федоринова Дениса Сергеевича изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 58 рисунками, 17 таблицами. Список литературы включает 97 источников.

Во введении обоснована актуальность темы, представлены цель и задачи, отражена научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава представляет собой литературный обзор отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертационного исследования, в котором дана оценка медицинской проблеме эффективности и безопасности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. Даны клинико-фармакологические характеристики препаратов, наиболее часто используемых в первой линии химиотерапии метастатического рака желудка и толстой кишки. Отмечена роль ферментов, гены которых имеют полиморфные варианты, для которых показано значимое влияние на метаболизм препаратов-субстратов.

Вторая глава диссертации «Материалы и методы исследования» содержит подробное и четкое описание общей структуры исследования, критерии включения и невключения в клиническую часть исследования. Подробно разъяснены использованные методики исследования, его этапы, методы статистической обработки материала, что делает исследование воспроизводимым.

Для обработки полученных данных использованы статистические методики, обеспечивающие достоверность проведённых расчётов, полученных результатов и выводов. Кроме методов описательной статистики для оценки параметрических и непараметрических данных использовались и более сложные статистические методы, например,

логистический регрессионный анализ для построения прогностической модели.

В третьей главе описаны полученные результаты и далее представлено их обсуждение.

Представлен тщательный анализ нежелательных лекарственных явлений, возникших в процессе проведения химиотерапии. Отдельно представлен анализ токсичности после первого курса химиотерапии для поиска биомаркеров ранней токсичности.

Проведенное фармакогенетическое тестирование позволило установить частоту носительства аллельных вариантов генов *DPYD* rs75017182, *DPYD* rs2297595, *GSTP1* rs1695, *MTHFR* rs1801133, *TYMS* rs11280056, *ERCC1* rs11615 и *ERCC1* rs3212986. Равновесие Харди–Вайнберга соблюдалось для всех генотипов в группе исследования, что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки.

При анализе полученных результатов установлено, что токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки зависит от фармакогенетических и конституциональных биомаркеров. Так, у пациентов с генотипом ТС гена *DPYD* rs2297595 шансы развития тяжелой нейтропении были выше в 3,02 раза (95% ДИ: 1,21 – 7,53; $p = 0,015$) по сравнению с генотипом ТТ. У женщин чаще отмечались тяжелая токсичность на протяжении лечения (70,2% против 40,9%; $p = < 0,001$; ОШ = 3,41; 95% ДИ: 1,69 – 6,87; $p < 0,001$), эметогенная токсичность после первого курса терапии (50,9% против 28%; $p = 0,008$) и за все время лечения (70,2% против 46,2%; $p = 0,011$), нейтропения (63,2% против 50%; $p = 0,017$).

Кроме того, токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки зависит от фармакогенетических биомаркеров (*ERCC1* rs3212986 и *TYMS* rs11280056) и конституциональных (ECOG 2 статус, исходное снижение дозоинтенсивности лечения, развитие тяжелой токсичности в процессе лечения).

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Объем исследования достаточен. Практические рекомендации следуют из полученных результатов, конкретны и понятны. В диссертации присутствует достаточное количество иллюстративного материала —

таблиц и рисунков, что обеспечивает более полное восприятие результатов исследования.

Автореферат составлен с соблюдением классической структуры и общепринятым формам, соответствует содержанию работы, выводам и идеям, сформулированным в тексте диссертации, отражает основные положения диссертационного исследования, оформлен в соответствии с актуальными требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Анализ представленных результатов свидетельствует о том, что поставленная цель достигнута, задачи исследования решены.

Замечания по диссертационной работе

Работа, в целом, производит положительное впечатление, написана хорошим литературным языком. Критических замечаний по работе нет. Для поддержания научной дискуссии к диссертанту имеются вопросы:

1. Требуется ли учёт этнических особенностей пациента перед планированием фармакогенетического тестирования в субъектах Российской Федерации?
2. Согласно полученным результатам, генотип ТТ гена *ERCC1* rs3212986 связан с повышенным риском прогрессирования заболевания и смерти. Можно ли рассматривать этот фармакогенетический маркер как потенциальный критерий для модификации схемы химиотерапии, например, замену оксалиплатина на другой препарат?
3. В работе рассматривается связь дозоинтенсивности химиотерапии и показателей выживаемости. Есть ли данные о том, какие стратегии коррекции доз (например, снижение дозы или увеличение межкурсовых интервалов) оказывают наименьшее влияние на эффективность лечения и какие из них наиболее предпочтительны в клинической практике?

Заключение

Диссертационная работа Федоринова Дениса Сергеевича «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой и самостоятельно выполненной научно — квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны важные теоретические и практические положения. Их совокупность

По актуальности выполненного исследования, примененному комплексу методов, объёму материала, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Федоринова Дениса Сергеевича соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции №1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Профессор кафедры клинической фармакологии и
пропедевтики внутренних болезней
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Доктор медицинских наук, профессор

Ch. H. H. H.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Журавлевой Марины Владимировны заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская О.Н.

«20» февраля 2025 года

7