

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН им.н. профессор,
член корреспондент РАН



2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Голубенко Екатерины Олеговны на тему «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки) .

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы исследования определяется высокой частотой встречаемости эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, что приводит к снижению приверженности к терапии пациенток с раком молочной железы.

Высокая вариабельность клинического ответа на тамоксифен может быть обусловлена, как генетическими, так и негенетическими факторами. Частота возникновения эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена напрямую связана с такими клиническими факторами риска, как увеличение массы тела, продолжительность приема препарата и

постменопауза. Среди генетических факторов ведущую роль в формировании вариабельности ответа на тамоксифен занимают различные полиморфные варианты генов системы цитохрома Р450. Помимо наиболее изученной взаимосвязи между генотипом *CYP2D6* и исходом лечения тамоксифеном, свой вклад вносят также генотипы *CYP2C9*, *CYP3A5*, *CYP2C19* и других ферментов метаболизма тамоксифена.

Таким образом, для увеличения приверженности пациенток к терапии тамоксифеном план диспансерного наблюдения может быть дополнен, как клиническими, так и фармакогенетическими предикторами.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные автором результаты и выводы представляют интерес для научной и практической деятельности, так как обладают научной новизной и ценностью для современной медицины. В диссертационной работе на достаточной выборке и с использованием корректных методов статистической обработки установлено множество ассоциативных связей между носительством полиморфных вариантов генов системы цитохрома Р-450 и белков-переносчиков, кодирующих гликопротеин-Р, и развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном.

Впервые построены эффективные (с общей эффективностью >85%) прогностические математические модели, позволившие выявить либо подтвердить целый ряд предикторов, способствующих развитию эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена.

Среди пациенток, принимающих тамоксифен выявлена низкая приверженность к терапии через 5 лет наблюдения. Для оценки риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций при приеме

тамоксифена усовершенствована схема диспансерного наблюдения за данной категорией пациенток.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов в диссертации

Полученные результаты дают возможность обосновать необходимость усиления клинико-диагностического мониторинга из-за значительной распространенности эстрогензависимых гинекологических симптомов и системных нежелательных лекарственных реакций у женщин, принимающих тамоксифен.

Значение исследования для науки заключается в том, что выявлены новые предикторы развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена, построены эффективные математические прогностические модели, которые могут послужить основой для совершенствования методов прогнозирования и купирования эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена.

Фармакогенетические биомаркеры, а также прогностические модели, учитывающие клинические и генетические детерминанты, сопровождающие таких пациенток, послужат базой для совершенствования диспансерного наблюдения врачом — акушером-гинекологом пациенток, принимающих тамоксифен.

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением результатов в практику гинекологического отделения Городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения г. Москвы, а также используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии и кафедре клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России,

а также на кафедре терапии ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России в образовательной программе «Онконастороженность в практике врача-терапевта и общей практики» в рамках курсов подготовки ординаторов и дополнительного профессионального образования по специальностям «Клиническая фармакология», «Акушерство и гинекология», «Терапия» и «Общая врачебная практика».

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты соответствуют поставленным задачам исследования и важны как для научной, так и для практической деятельности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть использованы в работе гинекологических и онкологических отделений, а также центрах амбулаторной онкологической помощи и женских консультациях.

Полученные результаты исследования могут использоваться для дальнейшего изучения возможности прогнозирования и предотвращения развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования были представлены на конференциях: VII Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (17 февраля 2023г.); Конференция молодых ученых «Безопасность медицинской помощи» (19 мая 2023г.); Научно-практическая конференция «Сложный пациент в

акушерстве и гинекологии» (18 ноября 2023г.); Научно-практическая конференция Стратегическая инициатива РМАНПО МЗ РФ «Междисциплинарные проблемы гинекологической практики» (18 марта 2024г.). По результатам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из них – 7 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ. Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения диссертационной работы, подтверждают обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 138 страницах, включает 24 рисунка и 21 таблицу. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственные результаты и главы, посвященной их обсуждению), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и библиографического списка использованной литературы, включающего 135 источников, в том числе 26 отечественных и 109 иностранных. Изложение материала отличает последовательность и хорошая структурированность, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены через призму имеющихся на сегодняшний день публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Голубенко Е.О. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены predetermined задачи.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает её основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о присуждении ученых степеней**

Таким образом, диссертация Голубенко Екатерины Олеговны на тему «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Савельевой Марины Ивановны и кандидата медицинских наук Коренной Веры Вячеславовны, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи повышения приверженности к терапии тамоксифеном пациенток с раком молочной железы с упором на клинические и фармакогенетические факторы, имеющее существенное значение для специальностей 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.4. Акушерство и гинекология, что соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор, Голубенко Екатерина Олеговна, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Настоящий отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и доктором медицинских наук, профессором, член-корр. РАН, заведующим кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Радзинским Виктором Евсеевичем, обсуждён и утверждён на совместном заседании кафедры общей и клинической фармакологии и

кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-21-04/2 от «23» сентября 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук (3.3.6), профессор

Зырянов Сергей Кенсаринович

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук (3.1.4), профессор, член-корр. РАН

Радзинский Виктор Евсеевич

Директор медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор



Абрамов Алексей Юрьевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Голубенко Екатерины Олеговны на тему «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).