

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Голубенко Екатерины Олеговны на тему «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.4. Акушерство и гинекология

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 23 октября 2024г., № 7

О присуждении Голубенко Екатерине Олеговны, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном»** по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 15 августа 2024 г., протокол № 6-Б диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Голубенко Екатерина Олеговна, 1996 года рождения, в 2019 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по

специальности «Лечебное дело». По окончании медицинского ВУЗа (с 2019 г. по 2021 г.) обучалась в клинической ординатуре по специальности «Акушерство и гинекология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени Академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. С 25.11.2022 г. Голубенко Е.О. являлась соискателем кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приказ о прикреплении №375-а от 25 ноября 2022 года).

Научные руководители:

Савельева Марина Ивановна - доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), доцент, профессор кафедры терапии Института непрерывного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Коренная Вера Вячеславовна - кандидат медицинских наук (3.1.4. – Акушерство и гинекология); заместитель главного врача по перспективному развитию, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- **Кантемирова Бэла Исмаиловна**, доктор медицинских наук, доцент, ученый секретарь ученого совета, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Протасова Анна Эдуардовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и заведующим кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН Радзинским Виктором Евсеевичем и утвержденным д.м.н., профессором, член-корреспондентом РАН Костиным Андреем Александровичем, проректором по научной работе, указала, что диссертация Голубенко Е.О. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно усовершенствование схемы диспансерного наблюдения акушером-гинекологом пациенток, принимающих тамоксифен, для повышения приверженности к терапии с использованием предикторов развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, имеющей существенное значение для медицины.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ: из них 7 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, в т.ч. 5 – входящих в международные базы данных и системы цитирования, из них в Scopus - 4, Web of Science – 1. Все работы посвящены прогнозированию эстрогензависимых нежелательных реакций при приеме тамоксифена.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. **Golubenko, E. O.** Predictive modeling of adverse drug reactions to tamoxifen therapy for breast cancer on base of pharmacogenomic testing / **E. O. Golubenko**, M. I. Savelyeva, Zh. A. Sozaeva, V. V. Korennaya, I. V. Poddubnaya, T. T. Valiev, S. N. Kondratenko, M. V. Ilyin // Drug Metabolism and Personalized Therapy. - 2023. - №4. - P. 339-347. - DOI: 10.1515/dmpt-2023-0027.
2. **Голубенко, Е.О.** Персонафицированный подход к амбулаторному ведению у акушера-гинеколога пациенток, принимающих тамоксифен / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, В.В. Коренная, Н.М. Подзолкова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2024. - Т. 73. - № 1. - С. 29–39. - DOI 10.17816/JOWD608183.
3. **Голубенко, Е.О.** Приверженность к эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением у врача-гинеколога женщин с раком молочной железы / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, В.В. Коренная // Гинекология. - 2024. - Т.26. - №1. - С. 94-100. - DOI:10.26442/20795696.2024.1.202432.
4. **Голубенко, Е.О.** Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Современная Онкология. - 2022. - Т.24. - №3. - С. 361–367. - DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201783.
5. **Голубенко, Е.О.** Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Современная Онкология. - 2023. - Т.25. - №1. - С.63–67. - DOI:10.26442/18151434.2023.1.202117.
6. **Голубенко, Е.О.** Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная //

Фарматека. - 2022. - Т.29. - №11. - С.28-36. - DOI:10.18565/pharmateca.2022.11.00-0.

7. **Голубенко, Е.О.** Возможности фармакогенетического подхода в решении гинекологических проблем пациенток, принимающих тамоксифен: обзор литературы / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фарматека. - 2023. - Т.3. - №11. - С.6-13. - DOI: 10.18565/pharmateca.2023.11.6-12.

8. **Голубенко, Е.О.** Прогностическое моделирование нежелательных лекарственных реакций тамоксифена при раке молочной железы (результаты когортного исследования) / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2022. - №1. - С. 63–73. - DOI 10.37489/2588-0527-2022-1-63-73.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., профессора, академика РАН Хохлова Александра Леонидовича, ректора Ярославского государственного медицинского университета, главного специалиста департамента здравоохранения и фармации Ярославской области и главного клинического фармаколога Центрального федерального округа Российской Федерации.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от д.м.н., профессора Журавлевой Марины Владимировны, Заместителя директора центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от д.м.н., ^{профессора} члена-корреспондента РАН Игнатко Ирины Владимировны, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

4. Отзыв от д.м.н. Бахтиярова Камиля Рафаэлевича, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

5. Отзыв от д.м.н., профессора Охапкина Михаила Борисовича, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

6. Отзыв от к.м.н., доцента Лилеевой Елены Георгиевны, заведующего базовой кафедрой инновационной фармации ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Согласно отзывам, диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к содержанию и оформлению автореферата, отражающего результаты диссертационного исследования, нет. Критические замечания в отзывах также отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере клинической фармакологии и акушерства и гинекологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **подтверждена** высокая частота встречаемости системных нежелательных лекарственных реакций у пациенток, принимающих тамоксифен: приливы (60%), астения (37,5%), боли в костях (33,3%) и диспепсия (15,8%);
- **доказано** увеличение вероятности развития гиперпластических процессов эндометрия на фоне терапии тамоксифеном при наличии таких факторов риска, как увеличение возраста пациенток ($p=0,017$), индекса массы тела ($p=0,023$), длительности приема тамоксифена ($p=0,028$), а также у пациенток, находящихся в постменопаузе ($p=0,035$);

- **определены** достоверные ассоциативные связи между развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1*;
- **предложены** клинические и фармакогенетические предикторы развития локальных гинекологических симптомов (гиперплазии эндометрия, полипа эндометрия, аномальных маточных кровотечений), приливов, астении, болей в костях, диспепсии;
- **доказана** прямая положительная связь между регулярностью наблюдения у врача — акушера-гинеколога и приверженностью к терапии тамоксифеном.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **разработана** усовершенствованная схема диспансерного наблюдения врачом-акушером-гинекологом пациенток, принимающих тамоксифен, путем увеличения частоты осмотров при наличии факторов риска гиперплазии эндометрия, мониторинга эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и использования фармакогенетического тестирования;
- **расширены** представления о частоте встречаемости и структуре эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на тамоксифен, требующих внимания врача-акушера-гинеколога;
- **применительно к проблематике диссертации результативно использованы** как традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так и современные методы фармакогенетического тестирования, определения полиморфных вариантов генов;
- **доказана** взаимосвязь между возникновением эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена и низкой приверженностью к терапии;
- **предложено** прогнозирование риска развития описанных в работе нежелательных лекарственных реакций и их клинико-диагностический мониторинг с использованием фармакогенетического тестирования с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам, принимающим тамоксифен.

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

- **разработаны и внедрены в практику алгоритмы** выявления как **клинических**, так и **фармакогенетических факторов** риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих тамоксифен;
- **определена** целесообразность прогнозирования риска развития нежелательных лекарственных реакций и их клинико-диагностического мониторинга с использованием фармакогенетического тестирования;
- **представлены предложения** по дальнейшему усовершенствованию схемы диспансерного наблюдения для врачей-акушеров-гинекологов и врачей клинических фармакологов по использованию омиксных биомаркеров для оценки риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, связанных с концентрацией тамоксифена.

Положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии и кафедры клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в образовательной программе «Онконастороженность в практике врача-терапевта и общей практики» в рамках программы подготовки в ординатуре и в дополнительных профессиональных программах по специальностям «Клиническая фармакология», «Акушерство и гинекология», «Терапия» и «Общая врачебная практика». Результаты исследования используются в клинической практике гинекологического отделения Городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах анализа 230 историй болезни пациентов на первом этапе и обследования 120 пациентов на втором этапе исследования, с применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального

исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики;

– **теория** построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах;

– **идея** прогнозирования развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена с использованием фармакогенетических и клинических предикторов базируется на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого исследования методов. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме исследования, разработка базы данных и набор материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в т.ч. 5 – входящих в международные базы данных и системы цитирования, из них в Scopus - 4, Web of Science – 1.

В диссертации решена актуальная научная задача по усовершенствованию схемы диспансерного наблюдения врачом-акушером-гинекологом пациенток, принимающих тамоксифен, для повышения приверженности к терапии с использованием предикторов развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Голубенко Екатерины Олеговны «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология.

На заседании 23 октября 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Голубенко Екатерине Олеговне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 6, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология – 3, участвовавших в заседании, из 3 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Меньшикова Лариса Ивановна



«23» октября 2024 г.