

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России Кантемировой Бэлы Исмаиловны на диссертацию 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.

Актуальность темы диссертации

Тамоксифен относится к препаратам со сложным метаболизмом. Известно, что как негенетические, так и генетические факторы влияют на высокую вариабельность клинического ответа на тамоксифен. Важная роль в оптимизации терапии тамоксифеном отводится фармакогенетическим методам.

Необходимо отметить, что помимо взаимосвязи между генотипом *CYP2D6*, который является наиболее изученным, и исходом лечения тамоксифеном, полиморфные варианты генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* также вносят вклад в метаболизм тамоксифена. Различия в генах, кодирующих ферменты системы цитохрома P450 и белки-транспортеры, могут быть основными факторами предрасположенности к возникновению нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена, что в свою очередь, приведет к снижению приверженности пациенток к терапии.

Особенностью данной работы является комплексный, меоофакторный подход к изучению способов прогнозирования и выявления предикторов развития нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена с целью дальнейшей оптимизации диспансерного наблюдения пациенток с раком молочной железы. Таким образом, все вышеизложенное определяет безусловную актуальность темы представленной диссертационной работы Голубенко Екатерины Олеговны.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Голубенко Екатерины Олеговны не вызывает сомнений при тщательном ознакомлении с материалами и методами проведенного исследования, состоящего из двух частей (ретроспективной и проспективной), последняя из которых включает два этапа, разделенные пятилетним периодом наблюдения, что крайне редко встречается в диссертационных работах кандидатского уровня. Изложенные в диссертации выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме клинического материала (350 пациенток), а также использованием в работе современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования, тщательным статистическим анализом, включая сложные методики математического моделирования, полученных данных.

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 результатах, полученных в ходе корректно-проведенного исследования.

Практические рекомендации о возможности прогнозирования развития эстрогензависимых нежелательных реакций тамоксифена сформулированы на основе данных, полученных в ходе исследования, и структурированы в виде усовершенствованной схемы диспансерного наблюдения пациенток с раком молочной железы, находящихся на эндокринотерапии тамоксифеном, с мультидисциплинарным подходом в диагностике эстрогензависимых

нежелательных лекарственных реакций, включая гиперпластические процессы эндометрия.

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

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Выполненное исследование строится на принципах фармакогенетических исследований и состоит из ретроспективной и проспективной частей. Выводы и практические рекомендации корректны и логичны, направлены на достижение поставленной цели исследования – повышение приверженности к терапии тамоксифеном на основе прогнозирования рисков развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций с использованием фармакогенетических биомаркеров.

Проведённый комплексный подход исследования, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Голубенко Е.О., выверенная статистическая обработка данных с использованием адекватных методов, выполненных с помощью программ IBM SPSS Statistics 26.0 и Microsoft Excel 2016, позволяют с уверенностью говорить о достоверности полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. С использованием методов описательной статистики и при построении прогностических математических моделей автором установлено множественные ассоциативные связи между генетическим носительством, определяющим активность изоферментов цитохрома P-450 и белков-

переносчиков, кодирующих гликопротеин-Р, и развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном.

В диссертационной работе Голубенко Екатерины Олеговны впервые рассчитаны математические модели риска развития нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном, определяющие в качестве предикторов эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций как генетические, так и негенетические (клинико-anamnestические) детерминанты.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Уникальность работы заключается в усовершенствовании схемы диспансерного наблюдения для акушеров-гинекологов по использованию омиксных биомаркеров для оценки риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций у пациенток, принимающих тамоксифен.

Обнаруженные ассоциации полиморфизмов генов системы цитохрома P450 и *ABCB1* с развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций позволят повысить приверженность к терапии тамоксифеном.

Выявленные Голубенко Е.О. клинические и фармакогенетические закономерности и предикторы развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций позволят стать основой для дальнейших более глубоких исследований проблемы приверженности пациенток к терапии не только тамоксифеном, но и другими препаратами, применяемыми для эндокринотерапии рака молочной железы.

Проведённое Голубенко Е.О. на высоком методологическом уровне исследование определяет полученные результаты в качестве значимых для

науки и практики, и является серьёзным вкладом в изучение проблемы переносимости терапии тамоксифеном.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Голубенко Екатерины Олеговны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспортам научных специальностей 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), согласно областям исследования, в частности направлениям 10, 16, 18 и 20, а также формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и областям исследования, утвержденным в паспорте специальности, в частности направлениям 3, 4, 5 и 8.

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

По теме диссертации Голубенко Е.О. 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 том числе 5 – входящих в международные базы данных и системы цитирования, из них в Scopus - 4, Web of Science – 1. Результаты диссертационного исследования обсуждены на авторитетных научных мероприятиях – всероссийских научных конференциях.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Голубенко Е.О. написана в традиционном стиле, представлена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 24 рисунка и 21 таблицу. Библиографический список представлен 135 позициями, из них 109 зарубежных и 26 отечественных публикаций.

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 проблемы эндокринотерапии тамоксифеном пациенток с раком молочной железы. Грамотно и последовательно освещены ассоциации между носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и развитием нежелательных лекарственных реакций при эндокринотерапии тамоксифеном. Автором отмечен нерешённый статус проблемы прогнозирования и купирования нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена, что безусловно обосновывает выбор цели исследования и подчёркивает актуальность проведённого исследования.

Вторая глава диссертации «Материалы и методы исследования», подробно и четко отражает материалы и методы, в которой описаны общая структура исследования, критерии включения и невключения, способы формирования исследуемых выборок, их характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, его этапы, методы статистической обработки материала.

Представленный дизайн исследования определяет методы, способствующие достижению поставленной цели, которые соответствуют современным критериям и включают общеклинические методы, современную методику генотипирования исследуемых полиморфных вариантов генов *CYP2D6*4*, *CYP3A5*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*,

*CYP2C19*3*, а также полиморфного маркера гена *ABCB1* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-P. Для обработки полученных данных использовались общепринятые актуальные 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 прогностических математических моделей.

В третьей главе описаны полученные результаты и представлено их обсуждение.

В параграфе 3.1 диссертации описаны результаты ретроспективного популяционного исследования, проведена оценка клинических факторов, которые могут повлиять на риск развития гиперпластических процессов эндометрия при приеме тамоксифена. В обсуждении подробно проводится оценка полученных результатов, их логичный и обоснованный разбор, сравнение с имеющимися публикациями.

В параграфе 3.2 диссертации описаны результаты проспективного фармакогенетического исследования. Произведена оценка взаимосвязей носительства полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P-450 и белки-транспортеры лекарственных средств, с развитием эстрогензависимых НЛР тамоксифена.

Таким образом, при изучении НЛР у пациенток с РМЖ, принимающих тамоксифен, автором подтверждены достоверные ассоциативные связи не только с полиморфными вариантами генов системы цитохрома P-450 и белком-переносчиком *ABCB1*, но и с клинико-анамнестическими параметрами.

Параграф 3.3 диссертации посвящен результатам проспективного исследования, а именно, построению 5 логистических функций, позволивших разработать прогностические модели для определения эстрогензависимых

нежелательных лекарственных реакций у пациенток, принимающих тамоксифен.

В параграфе 3.4 диссертации описаны результаты социологического исследования, основанного на результатах проведенного ранее фармакогенетического исследования. Согласно полученным результатам во всех подгруппах пациенток выявлена тенденция возникновения более выраженных эстрогензависимых НЛР у носителей соответствующих выявленных ранее полиморфных вариантов генов.

Четвертая глава посвящена усовершенствованию схемы междисциплинарного взаимодействия при диспансерном наблюдении пациенток, принимающих тамоксифен. Автором продемонстрировано, что эстрогензависимые НЛР тамоксифена вносят серьезный вклад в приверженность к эндокринотерапии, значительно ее ухудшая, тем самым, не способствуя улучшению эффективности проводимого лечения РМЖ. На основании полученных результатов всех частей и этапов проведенного исследования автором разработана усовершенствованная схема междисциплинарного взаимодействия при диспансерном наблюдении пациенток, принимающих тамоксифен, в которой предлагается дифференцированный подход в зависимости от наличия факторов риска гиперплазии эндометрия и переносимости препарата.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Объем исследования достаточен. Поставленные цели и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования. Выводы основаны на статистически достоверных результатах. Практические рекомендации следуют из полученных результатов, конкретны и понятны. В диссертации присутствует достаточное количество иллюстративного материала – таблиц и рисунков, что обеспечивает лучшее и более полное восприятие информации.

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.

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 имеется ряд вопросов:

1. Почему Вы не ограничились поиском только достоверных ассоциативных связей между нежелательными лекарственными реакциями и полиморфными вариантами генов системы цитохрома P-450 и гена ABCB1, но и построили прогностические модели для каждой НЛР?

2. Каким образом осуществлялся выбор предикторов при построении прогностических моделей?

3. Зависела ли частота возникновения НЛР от длительности приема тамоксифена и если да, то каких именно?

Заключение

Диссертационная работа Голубенко Екатерины Олеговны «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной и самостоятельной научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны важные теоретические и практические положения. Их совокупность следует расценивать как решение одной из актуальных научных задач клинической медицины – повышение приверженности к терапии тамоксифеном путём

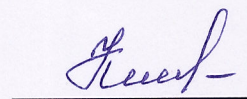
усовершенствования схемы амбулаторного наблюдения данной категории пациенток.

По актуальности выполненного исследования, примененному комплексу методов, объёму материала, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Голубенко Екатерины Олеговны соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России Кантемирова Бэла Исмаиловна

« 16 » сентября 2024 года



Подпись доктора медицинских наук, профессора,
Кантемировой Бэлы Исмаиловны «заверяю»:

И.о. ректора, проректор по учебно-воспитательной
работе ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России, д.м.н., профессор Е.А. Попов



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, г. Астрахань, ул.Бакинская,121, тел.8(8512)66-94-80; e-mail: post@astgmu.ru