

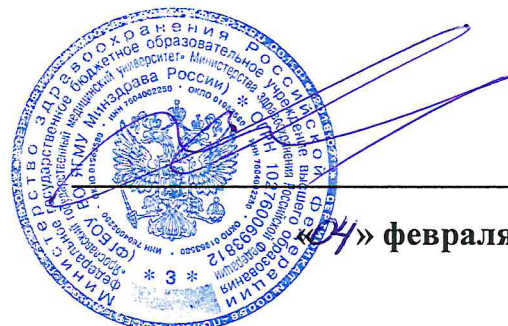
УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Хохлов Александр Леонидович



«10» февраля 2025 г.

Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Федоринова Дениса Сергеевича на тему «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта», представленной к защите 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 диссертационной работы

Опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности, как в России, так и в мире. Почти в половине случаев заболевание диагностируется в III-IV стадии, требующей проведения лекарственного противоопухолевого лечения. Цитотоксическая химиотерапия на основе оксалиплатина и фторпиримидинов (схема FOLFOX) остается основным методом лечения опухолей ЖКТ в поздних стадиях, однако выраженная вариабельность ответа на лечение и высокая токсичность существенно ограничивают ее эффективность.

Стандартизованный подход к применению схемы FOLFOX с расчётом доз препаратов на площадь поверхности тела приводит к развитию осложнений у 80% пациентов, в том числе до 50% тяжелых осложнений. Это приводит к необходимости увеличивать межкурсовые интервалы и снижать дозы препаратов, что в свою очередь приводит к снижению эффективности лечения.

Имеющиеся в распоряжении химиотерапевта шкалы оценки риска развития токсичности, такие как CARG или CRASH показали неоднозначные результаты применения в реальной клинической практике и не учитывают индивидуальные, в том числе генетические особенности пациента. Накопленные научные данные о влиянии конституциональных (пол, возраст, ECOG-статус и др.) и фармакогенетических (*DPYD*, *ERCC1*, *MTHFR* и др.) биомаркеров на эффективность и токсичность химиотерапии используются по отдельности без учета комплексной оценки состояния пациента.

Диссертация Федоринова Дениса Сергеевича посвящена улучшению результатов лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. В работе анализируются фармакогенетические и конституциональные биомаркеры, на основании которых разработаны прогностические модели эффективности и токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с опухолями ЖКТ.

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

Впервые в Российской Федерации проведена 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. На основании результатов, полученных в диссертационной работе, были разработаны прогностические модели оценки эффективности и токсичности химиотерапии. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют существенное значение в реальной клинической практике.

В диссертационной работе Федоринова Дениса Сергеевича установлено, что эффективность лечения у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки, получающих первую линию ХТ по схеме FOLFOX, снижается за счет повышения риска прогрессирования и смерти, а токсичность повышается за счет увеличения частоты и степени тяжести осложнений в зависимости от фармакогенетических и конституциональных биомаркеров. Было также подтверждено, что исходное снижение дозоинтенсивности лечения и развитие тяжелой токсичности в процессе лечения значимо уменьшают эффективность химиотерапии.

Учет изученных биомаркеров при назначении химиотерапии может способствовать повышению эффективности и снижению токсичности лекарственного противоопухолевого лечения, а также уменьшению социально-экономической нагрузки на систему здравоохранения, связанную с коррекцией осложнений терапии.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных

поставленным задачам. Работа построена с учетом принципов доказательной медицины. Основные положения диссертации базируются на достаточном клиническом материале.

Задачи и положения, выносимые на защиту, направлены на достижение поставленной цели, что делает работу целостным и завершённым исследованием. Выводы диссертации аргументированы и логично вытекают из проведённого автором анализа, который выполнен с использованием современных статистических методов в программах MS Excel, Microsoft Office Access, IBMS SPSS версии 26.0 с расширенным модулем анализа выживаемости и с использованием программы StatTech v. 4.1.5.

Полученные результаты не вызывают сомнений в своей достоверности. Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на ведущих научно-практических конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием. По теме диссертации опубликовано шесть научных статей, из которых одна в рецензируемом журнале ВАК, а пять включены в международную базу данных SCOPUS.

Диссертация представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком научно-методическом уровне с применением современных методик, адекватных поставленным задачам. Основные положения и результаты работы соответствуют паспортам специальностей 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) и базируются на достаточном клиническом материале, что подчёркивает доказательную основу исследования.

Общая характеристика работы

Диссертация Федоринова Дениса Сергеевича построена по традиционному плану, изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Научная работа иллюстрирована 58 рисунками, 17 таблицами и 4 клиническими примерами. Список литературы включает 97 источников.

Введение содержит обоснование актуальности темы исследования, степень ее разработанности, формулировки цели и задач. Автор показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности, формулирует положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет обзор литературы, который отражает современное состояние изучаемой проблемы. Рассмотрены ключевые теоретические и практические аспекты изучения и применения биомаркеров эффективности и токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с опухолями ЖКТ. Подробно описаны этапы метаболизма изучаемых цитостатиков с акцентом на фармакогенетические биомаркеры. Представлен анализ частоты встречаемости

аллельных вариантов генов метаболизма 5-фторурацила и оксалиплатина в мировой и российской популяции.

Обсуждаются международные исследования, демонстрирующие ассоциацию конституциональных и фармакогенетических биомаркеров с эффективностью и токсичностью химиотерапии.

Вторая глава «Материал и методы исследования» представляет структуру и объем выполненных лабораторных и инструментальных исследований. Представлена клиническая характеристика пациентов, обозначены критерии включения и исключения. Детально описаны методы проведения фармакогенетического тестирования, инструментальной диагностики и статистической обработки полученных результатов.

Третья глава содержит подробное описание результатов, полученных в ходе диссертационного исследования. Представлены результаты фармакогенетического тестирования пациентов, детальный анализ токсичности химиотерапии. Отдельно проанализирована токсичность после первого курса химиотерапии для поиска предикторов ранней токсичности. Представлены результаты выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов в исследовании. Проведён детальный однофакторный анализ влияния конституциональных и фармакогенетических биомаркеров на эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с опухолями ЖКТ.

Подробно описаны разработанные прогностические модели: определения риска прогрессирования заболевания и смерти у пациентов с колоректальным раком, вероятности развития тяжелой нейтропении, риска прогрессирования и смерти на основании потери массы тела за 3 месяца до начала лечения.

Выводы и практические рекомендации являются логичным продолжением полученных результатов.

Рекомендации по внедрению результатов исследования

Полученные в диссертационной работе Федоринова Дениса Сергеевича результаты представляют несомненную научно-практическую ценность и могут быть внедрены в работу специализированных онкологических отделений и диспансеров, специализирующихся на лекарственном лечении больных с метастатическим раком желудка и толстой кишки.

Результаты проведенного исследования применяются в практической работе в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента Здравоохранения г. Москвы».

Замечания по работе

Диссертационная работа написана в классическом стиле, материал грамотно систематизирован, результаты собственных исследований хорошо изложены и проиллюстрированы. Результаты исследования свидетельствуют о решении

поставленных задач, выводы логичны, практические рекомендации обоснованы. Принципиальных замечаний по содержанию оформлению диссертационной работы нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Федоринова Дениса Сергеевича полностью отражает содержание работы, составлен в соответствии с установленными требованиями, и соответствует специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), а также основным положениям и требованиям ВАК России.

Заключение

Диссертационная работа Федоринова Дениса Сергеевича на тему «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта», представленная к защите 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) является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предложено решение важной задачи улучшения результатов лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта благодаря разработке прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе фармакогенетических и конституциональных биомаркеров.

Полученные в результате выполненной работы результаты определяют направление дальнейших исследований для повышения эффективности и снижения токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Федоринов Денис Сергеевич достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук (14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология

