

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
А.А. Костин



2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о научно-практической значимости диссертационной работы Гулян Изабеллы Самсоновны на тему: «Фармакогенетическая оценка влияния полиморфизма генов микросомальной эпоксидгидролазы, глутатионтрансфераз T1, M1 на эффективность химиотерапии», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Персонализированная медицина — это новое, развивающееся направление в лечении и профилактике многих заболеваний, включая злокачественные опухоли. Одним из наиболее значительных достижений в современной медицине является возможность проведения различных молекулярно-генетических, фармакогенетических тестов, позволяющих индивидуализировать терапию: выбрать оптимальные лекарственные препараты, эффективную схему лечения, снизить частоту побочных эффектов. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) во всем мире приводит к значительным физическим, эмоциональным и финансовым трудностям для отдельных лиц, семей, сообществ и системы здравоохранения, что обуславливает необходимость исследований в области персонализированной терапии. Персонализированная медицина позволяет создавать целенаправленные лекарства, которые воздействуют на

молекулярные мишени, в том числе, конкретные генные мутации. Продолжающиеся исследования направлены на выявление генных модификаций в различных типах рака, создание новых диагностических инструментов и разработку методов лечения, целенаправленно воздействующих на эти генетические изменения. В последние годы персонализированная медицина достигла значительных успехов в лечении ЗНО, повышая эффективность лечения и снижая побочные эффекты.

Микросомальная эпоксидгидролаза (МЭГ) и глутатионтрансферазы T1, M1 (*GSTT1*, *GSTM1*) - это ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков (СБК), участвующие в детоксикации экзогенных и эндогенных веществ. Полиморфизмы в этих генах, приводящие к изменению ферментативной активности, могут оказывать влияние на эффективность лекарственной терапии.

В наблюдательных исследованиях были получены противоречивые результаты относительно связи между генотипами МЭГ (*EPHX1*), *GSTT1*, *GSTM1* и исходом лечения рака молочной железы (РМЖ), вследствие чего оправдано изучение данной проблемы для оптимизации финансовых затрат и улучшения отдаленных результатов лечения. Таким образом, исследование, направленное на разработку персонализированного лечения, основанного на данных полиморфных вариантов генов СБК, представляет собой актуальную научно- практическую задачу.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности химиотерапии у пациентов с РМЖ в зависимости от полиморфных вариантов генов *GSTT1*, *GSTM1*, *EPHX1* и отягощенного наследственного анамнеза по онкологическому заболеванию, клинических и морфологических характеристик.

Были установлены ассоциативные связи между увеличением безрецидивной выживаемости и наличием гомозиготных делеций генов *GSTT1* и *GSTM1* у пациентов с III стадией и люминальным подтипом опухоли. Выявлено, что у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом мутация Tyr113His гена EPHX1 увеличивает риск летального исхода и риск рецидива заболевания независимо от выбранной схемы фармакотерапии. Продемонстрировано, что сочетание гомозиготных делеций генов *GSTT1-0* и *GSTM1-0* увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с нормальными генотипами *GSTT1-1* и *GSTM1-1*.

Степень обоснованности и достоверность научных положений выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Гулян И.С. представляет собой завершённое научное исследование. Цель и задачи, сформулированные автором, достигнуты. Положения, выносимые на защиту, отражают поставленные задачи и полученные автором данные. Методы статистической обработки результатов полностью соответствуют объёму выборки и характеру полученных данных. Выводы и практические рекомендации обоснованы и сформулированы на основании полученных данных. Основные положения диссертации доложены на различных международных и национальных конференциях и опубликованы в 18 научных работах, одна в журнале, индексируемом в международной библиографической базе данных Scopus, 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, что соответствует требованиям к публикациям для защиты кандидатской диссертации по медицинским наукам. Анализ текстового и иллюстрационного материала диссертации позволяют сделать вывод о том, что научные положения, вынесенные на защиту, сформулированные в работе выводы обоснованы, достоверны, подтверждены результатами статистического анализа.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическая значимость исследования заключается в том, что его результаты, после внедрения в клиническую практику, позволят раньше диагностировать неблагоприятное течение РМЖ в зависимости от полиморфных вариантов генов и выделить группу больных с высоким риском рецидива. Выявленные предиктивные маркеры ответа на лекарственную терапию на химиотерапию (гомозиготные делеции *GSTT1-0* и *GSTM1-0*) могут способствовать персонализации лечения. Для получения более достоверных результатов необходимо проведение многоцентровых исследований с включением большего числа пациентов и изучение методики при использовании различных режимов лекарственной терапии.

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической работе поликлинического отделения ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер».

Соответствие темы диссертации научной специальности

Результаты выполненной соискателем работы соответствует следующим пунктам паспорта специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: пункту 10 – проведение фармакогенетических исследований и пункту 13 – изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных исследованиях.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа И.С. Гулян характеризуется целостностью, логической последовательностью изложения материала и методологической обоснованностью. Диссертация структурирована по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, главы, посвящённые материалам и

методам исследования, изложению результатов собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа содержит 119 страниц, включая 21 таблицу и 16 рисунков, что обеспечивает наглядность и подтверждает объем проведенного анализа.

Во введении автором обоснована актуальность темы, заявлены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описана методология и методы исследования, представлены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, личный вклад автора, соответствие паспорту специальности, сведения о структуре и объёме диссертации.

Глава «Обзор литературы» включает сведения о современных подходах к персонализированной медицине, функции ферментов СБК и их роль в формировании лекарственной устойчивости при химиотерапии.

В главе «Материалы и методы» дана характеристика научно-исследовательской работе и пациентов, описаны молекулярно-генетические методы исследования полиморфизма генов глутатионтрансферазы и микросомальной эпоксидгидролазы, а также методы медико-статистического анализа.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» представлены результаты фармакогенетического исследования, проведен анализ эффективности химиотерапии в зависимости от полиморфных вариантов генов *GSTT1*, *GSTM1*, *EPHX1* и отягощенного наследственного анамнеза по онкологическому заболеванию, клинических и морфологических характеристик.

В главе «Обсуждение» автор приводит подробный анализ полученных результатов и их сопоставление с результатами международных исследований.

В главе «Заключение» обобщены основные результаты исследования, описан алгоритм наблюдения за пациентами с РМЖ I-III ст., получивших

химиотерапевтическое лечение. Полученные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования.

Список литературы включает 186 источников, в том числе 17 отечественных и 169 зарубежных. Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Работа Гулян И.С. изложена грамотным научным языком и соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Принципиальных замечаний по представленному исследованию не возникло.

Содержание диссертации соответствует автореферату и указанной специальности. Автореферат логично структурирован, содержит изложение наиболее важных результатов работы. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, её основным положениям и выводам.

Заключение

Диссертационная работа Гулян Изабеллы Самсоновны на тему: «Фармакогенетическая оценка влияния полиморфизма генов микросомальной эпоксидгидролазы, глутатионтрансфераз Т1, М1 на эффективность химиотерапии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельным, завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной задачи, направленной на оптимизацию фармакотерапии на основании данных генетических исследований генов СБК, а также поиск предиктивных маркеров ответа на лекарственную терапию. По объёму, методологии, методическому уровню выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической значимости и количеству публикаций по теме исследования, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении

