

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Серова Романа Андреевича на диссертационную работу Авагимяна Ашота Армановича на тему «Морфофункциональная оценка воздействия триметазидина на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.2 – Патологическая анатомия

Оценка актуальности избранной темы диссертации

Диссертационная работа Авагимяна Ашота Армановича посвящена изучению эффективности введения триметазидина в качестве модификатора кардиотоксического и проатерогенного эффекта доксорубицин-циклофосфамидной химиотерапии при онкологической патологии.

В связи с развитием химиотерапевтического лечения раковых заболеваний повысилась выживаемость онкологических пациентов. Расширенные оперативные вмешательства в сочетании с полихимио- и лучевой терапией продлевают жизнь и даже могут излечить рак. Агрессивность химиотерапии оказывает токсический эффект на организм пациента, что требует проведения диагностики, профилактики и лечения её осложнений. Новым междисциплинарным направлением мировой медицины стала кардиоонкология, в рамках которой нет единого мнения по профилактике сердечно-сосудистой патологии, развивающейся как исход химиотерапевтического лечения. Поэтому диссертант на экспериментальном уровне обосновывает эффективность применения триметазидина в качестве препарата с потенциальным кардио- и вазопротекторным эффектом, достаточным для уменьшения патогенного воздействия доксорубицина и циклофосфамида, в связи с чем данное диссертационное исследование Авагимяна Ашота Армановича является актуальным и имеет несомненную научно-практическую ценность.

Оценка убедительности научных положений, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации

Работу Авагимяна А.А. отличает высокая научная новизна и системный подход к исследованиям. Диссертантом получены новые данные, свидетельствующие о широком спектре воздействия триметазидина и эффективности его применения в качестве модификатора кардиотоксического и проатерогенного влияния доксорубицин-циклофосфамидной химиотерапии. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации является достаточной. Цели и задачи диссертационной работы соответствуют заявленной теме. Исследование проведено согласно общепринятым нормам. Об обоснованности и достоверности результатов диссертационной работы свидетельствует соответствие дизайна исследования поставленным в работе целям и задачам, применение современных методов исследования, использование современного статистического анализа, оригинальность результатов диссертационной работы, а также непосредственное участие диссертанта в планировании экспериментальной работы, ее проведении и анализе полученных экспериментальных данных.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Диссертационное исследование Авагимяна А.А. выполнено на высоком научно-методическом уровне, в строгом соответствии с современными требованиями к проведению экспериментального исследования.

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций определяется объемом выборки, достаточной для выявления статистических закономерностей – 120 половозрелых, инбредных крыс линии Wistar.

Дизайн исследования сформирован четко. Гипотеза исследования логична. Использованные дозы доксорубицина, циклофосфамида и триметазидина – рабочие и хорошо апробированы.

В рамках диссертационного исследования оценена эффективность применения триметазидина как модификатора кардиотоксического и

проатерогенного действия доксорубицин-циклофосфамидной химиотерапии. В рамках диссертационной работы автором проведена макро- и микроскопическая характеристика сердца и аорты. Гистологическое окрашивание препаратов проводилось с использованием окраски гематоксилином и эозином, ГОФП-методом, трихромом по Маллори в модификации Слинченко, а также методом ШИК-реакции. С целью статистической обработки полученных морфологических результатов было проведено развернутое морфометрическое исследование. В дополнение к патоморфологическому анализу, было проведено мультимаркерное биохимическое исследование и ИФА, отображающие состояния окислительно-восстановительного баланса, метаболизма холестерина, эндотелиальной дисфункции, воспаления и повреждения миокарда.

Оценка значимости полученных результатов для медицинской науки и образования

В диссертация Авагимяна А.А. решена научно-практическая задача по изучению эффективности назначения триметазида в качестве стабилизатора сохранности сердечно-сосудистой системы при экспериментальном моделировании хронической кардиотоксичности, выявлены новые данные, по пато- и морфогенезу кардиотоксичности вызванной химиотерапией. В результате исследования показано, что оксидативный стресс, нарушения метаболизма холестерина, эндотелиальная дисфункция и воспаление являются ключевыми звеньями патогенеза доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности, морфологическим проявлением которой является токсико-ишемическая кардиомиопатия. Диссертантом выявлены такие механизмы влияния триметазида, как эндотелий стабилизирующее, гиполипидемическое и противовоспалительное. Полученные данные расширяют представления об использовании триметазида в качестве потенциального кардио- и вазопротектора.

Апробация результатов и выводов диссертации

Основные результаты и выводы диссертационной работы были

апробированы на кафедральных и межлабораторных заседаниях следующих кафедр и отдела: кафедра медицинской биохимии Межгосударственного образовательного учреждения ВПО «Российско-Армянский университет» Минобрнауки РФ (Ереван, Армения); кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Краснодар, Россия); кафедра патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь); кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Красноярск, Россия); кафедра общей и клинической патологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Самара, Россия); отдел биомедицинских технологий Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН (Владикавказ, Россия); кафедра патологической анатомии Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан), кафедра патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, Беларусь).

Личный вклад соискателя

Непосредственное участие Авагимяна А.А. в выполнении работы очевидно. Диссертант знаком с методиками морфологических окрасок и тонкостями работы в патогистологической лаборатории. Диссертантом самостоятельно проведено объёмное экспериментальное исследование. Авагимян А.А. самостоятельно написал обзор литературы, и текст диссертации, выполнил статистический анализ полученных данных и сформулировал выводы.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 научных работы, из них 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации к публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и ученой степени доктора медицинских наук; 8 статей – в журналах, индексируемых в базе

данных Scopus, из которых 2 публикации – в журналах с импакт-фактором Web of Science Thomson Reuters, равным 16,4 (Q1).

Характеристика работы, ее оформление, и завершенность

Диссертация построена по традиционной схеме, насчитывает 140 листов машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 264 источника литературы, из которых 87 отечественных и 177 иностранных.

Во введении Авагимян А.А. описывает актуальность и степень разработки проблемы. Выдвигает положения, выносимые на защиту. Поднимает вопрос о научной и практической значимости работы. Приводит гипотезу эксперимента. Дает сведения об апробации и публикационной активности. Диссертантом четко сформулирована цель исследования, для достижения которой Авагимяном А.А. сформулировано 4 задачи исследования, логично вытекающие из цели работы.

В главе 1 «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, содержится информация об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. В частности, достаточно подробно и интересно описаны патоморфологические механизмы развития антрациклиновой и циклофосамидной кардиотоксичности. Приведены данные современных клинических рекомендаций и согласительных заключений экспертных сообществ как Российской Федерации, так и ближнего и дальнего зарубежья. Содержание обзора свидетельствует о всестороннем изучении Авагимяном А.А. современного состояния изучаемой научной проблемы, что также подтверждается данными из большого количества литературных источников, большинство из которых опубликовано в течение последних 5 лет.

В главе 2 «Материалы и методы» на высоком методическом уровне подробно описан алгоритм проведения диссертационной работы, после ознакомления с которым вопросов не возникает.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» проведен развернутый и правильный статистический анализ. Проведена оценка эффективности использования триметазида как потенциального кардиопротектора, обладающего определенным антиатерогенным эффектом.

Глава 4 «Обсуждение полученных результатов» заслуживает особого внимания, так как представляет собой глубокий и всесторонний анализ всех полученных результатов, полученных в ходе исследования научных фактов. В процессе трактовки результатов диссертант опирается на представленные в литературе точки зрения, а также высказывает собственные предположения о полученных изменениях.

Выводы. Диссертационное исследование содержит 4 вывода, которые четко сформулированы и полностью соответствуют задачам исследования и целиком вытекают из полученных результатов и их анализа.

Автореферат. Содержание автореферата соответствует диссертационной работе. Автореферат структурирован правильно. Замечаний к автореферату нет.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Имеется ряд рекомендаций, а также вопросы дискуссионного характера, которые не влияют на высокий уровень диссертационного исследования:

1. В тексте диссертационной работы присутствует ряд стилистических неточностей с элементами «новояза». Например, «гомеокинетические механизмы саногенеза» – не совсем понятен смысл данной фразы.

2. При описании ряда морфологических изменений рекомендуется использовать увеличение фотографий $\times 400$.

3. Некоторые фотографии в диссертационной работе не очень высокого качества.

Заключение

Диссертация Авагимяна Ашота Армановича «**Морфофункциональная оценка воздействия триметазида на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии**»

является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - изучена эффективность назначения триметазида в качестве стабилизатора сердечно-сосудистой целостности при экспериментальном моделировании хронической кардиотоксичности. Её результаты имеют важное научно-практическое значение для специальностей – патологическая анатомия, патологическая физиология, кардиология, онкология, лабораторная диагностика, фармакология, медицинская биохимия и токсикология.

Диссертационное исследование по актуальности, практической значимости, научной новизне и достоверности выводов соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.2 – Патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением патологической анатомии с прозектурой, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России д.м.н. (14.03.02 – Патологическая анатомия), профессор

 Р.А. Серов *01.12.2022*

Подпись Серова Р. А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России д.м.н. **Сокольская Надежда Олеговна**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. РФ, 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Телефон: +7(495)268-03-28. Электронный адрес: info@bakulev.ru. Официальный сайт: <https://bakulev.ru>.