

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН, Коган Евгении Алтаровны, на диссертационную работу Авагимяна Ашота Армановича на тему «Морфофункциональная оценка воздействия триметазидина на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии»

Актуальность темы исследования

Антрациклины являются одними из наиболее часто используемых противоопухолевых препаратов для лечения различных солидных опухолей, лимфом и лейкозов. Однако применение антрациклинов осложнено дозозависимой кардиотоксичностью.

Кардиотоксичность антрациклинов проявляется аритмиями, ишемией миокарда, систолической дисфункцией и сердечной недостаточностью, так уже через несколько дней после начала лечения доксорубицином у 11% пациентов появляются нарушения ритма сердца. Антрациклин-опосредованная кардиотоксичность встречается у 30% взрослых, перенесших химиотерапию в детстве.

Патофизиологические механизмы антрациклиновой кардиотоксичности к настоящему времени до конца не изучены. В настоящее время основным механизмом антрациклиновой кардиотоксичности считается нарушение функции топоизомеразы II β , что приводит к накоплению разрывов двухцепочечной ДНК, активации гена p53, митохондриальной дисфункции и образованию активных форм кислорода, что в комплексе приводит к гибели клеток сердца. Следует подчеркнуть, что в патогенезе антрациклиновой кардиомиопатии важную роль играет также нарушение тканевого обмена железа, развитие ферроптоза и поражение микроциркуляторного русла миокарда.

Следует отметить, что большинство экспериментальных данных по

антрациклиновой кардиомиопатии получены на моделях с монотерапией антрациклинами, не учитывают кумулятивной токсичности обусловленной применением других химиотерапевтических препаратов и зачастую пренебрегают вкладом атерогенеза и эндотелиальной дисфункции являющимися классическими патогенетическими механизмами прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы.

В пользу актуальности изучения кардиотоксичности антрациклинов в составе схемы химиотерапии свидетельствует тот факт, что применение антрациклинов на фоне таргетной терапии (ингибиторы тирозинкиназы) при лечении рака молочной железы, связано с ростом 5-летней кумулятивной частоты сердечной недостаточности до 20%.

При этом кардиотоксический потенциал многих других схем химиотерапии с включением антрациклинов, в том числе одной из наиболее распространенных схем (доксорубин+циклофосфамид) практически не изучен. Несмотря на то, что проблеме антрациклиновой кардиомиопатии насчитывается более 50 лет, в настоящее время отсутствуют эффективные и безопасные медикаментозные способы ее профилактики и лечения, за исключением уменьшения кумулятивной дозы антрациклинов, изменения пути введения и лекарственной формы их препаратов.

К настоящему времени, единственным зарегистрированным препаратом, продемонстрировавшим кардиопротективные свойства, при антрациклиновой кардиомиопатии, является хелатор железа – дексразоксан, в основе его механизма действия лежит подавление индуцированных железом реакций свободно-радикального окисления. Однако применение дексразоксана может сопровождаться собственным профилем неблагоприятных побочных эффектов, в том числе ростом частоты злокачественных новообразований.

Многообещающим способом профилактики и лечения антрациклиновой кардиомиопатии является использованием препаратов, обладающих митохондриопротективными и антиоксидантными свойствами. Наиболее

благоприятным представляется применение триметазидина, обладающего минимальными побочными эффектами и доказанными кардиопротективными свойствами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что диссертационное исследование *А.А.Авагимяна* является актуальным, своевременным, оригинальным, затрагивающим важные проблемы современной патологической анатомии.

Степень достоверности и новизны результатов исследования

Степень достоверности и новизны результатов исследования обосновывается использованием современных, информативных и адекватных поставленной цели и задачам методов исследования. Объем экспериментального материала включает достаточное количество наблюдений на лабораторных животных (120 крыс), микрофотографии гистологических и гистохимических микропрепаратов сердец крыс, первичные материалы статистической обработки полученных данных, копии и рефераты изученных литературных источников – 270 шт., оттиски опубликованных работ – 24 шт.

Достоверность результатов исследования подтверждается сопоставлением и сравнительной оценкой полученного материала диссертации с данными зарубежных и российских исследований, а также публикацией основных положений диссертационной работы в рецензируемых изданиях и достаточно широким обсуждением на общероссийских и международных научно-практических конференциях.

Новизна результатов диссертационного исследования определяется тем, что автором впервые на модели миокардиопатологии, вызванной химиотерапией с введением доксорубицин-циклофосфамидного (АС) получены следующие факты: морфологическое обоснование применения авторской модели химиотерапии доксорубицин-циклофосфамидом как инструмента для воспроизведения экспериментальной модели хронической кардиотоксичности на крысах; дана комплексная морфологическая оценка миокардиальной и

сосудистой дезорганизации, индуцированной АС-режимом химиотерапии, наряду с оценкой проатерогенного, прооксидантного, эндотелиотоксического и провоспалительного эффектов химиотерапии; получены данные касательно гипополидемического, эндотелиопротективного и противовоспалительного влияния триметазида, значительно расширяющие современные представления касательно плеiotропных эффектов последнего; получена морфологическая и биохимическая валидация успешности применения триметазида в качестве модификатора токсикогенного воздействия АС-режима химиотерапии на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, *полученные результаты несут принципиально новую и значимую информацию* как о патогенезе кардио- и вазотоксичности АС-режима химиотерапии, так и плеiotропных эффектов триметазида выявленных на экспериментальной модели поражения сердечно-сосудистой системы, воспроизведенной с использованием доксорубина и циклофосфида.

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

Диссертационное исследование основано на достаточном объеме выполненных экспериментальных исследований и полученных лабораторных данных, в работе задействован широкий спектр современных методов исследования позволяющих эффективно решить поставленные задачи, адекватной статистической обработкой полученных данных с использованием специализированного современного программного обеспечения, наличием достаточного количества отечественных и зарубежных литературных источников при составлении литературно-библиографической справки.

Введение дает полное и достаточно информативное представление об актуальности рецензируемой работы. В нем четко сформулирована цель и подробно расписаны задачи исследования, наглядно представлена научная новизна, имеются развернутые данные о ценности работы для фундаментальной науки и ее практической значимости. В целом, ознакомившись с введением,

можно заключить, что автором аргументировано и грамотно сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, приведены основные положения, выносимые на защиту, отмечен личный вклад и апробация результатов исследования.

В главе 1 (обзор литературы), состоящей из 4-х разделов, автором изложено современное состояние проблемы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, описан патогенетический континуум доксорубин-индуцированной и циклофосфамид-индуцированной кардиотоксичности, а также раскрыт потенциал триметазида как корректора индуцированной химиотерапией кардиотоксичности.

Глава 2 (Методология и методы исследования) содержит детальное описание объекта и методов исследования, раскрывает методические особенности работы с лабораторными животными и полученным биоматериалом, в частности подробно описаны методики гистологических, гистохимических и гистоморфометрических исследований миокарда, лабораторные методики определения показателей окислительно-восстановительного гомеостаза миокарда, липидного обмена, маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления, маркеров альтерации миокарда, а также методы статистической обработки полученных результатов.

Глава 3 посвящена изложению собственных результатов, полученных автором в ходе выполнения экспериментального исследования на лабораторных животных.

В 4-й главе автор проводит сопоставление собственных результатов полученных при помощи разных методов, использованных в данной работе и описанных в главе 2, их обобщение и трактовку с учетом актуальных литературных данных. Раскрывает наиболее вероятные механизмы наблюдаемых явлений. В заключении приводится обобщение полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования, а также конкретные рекомендации по их использованию

Диссертация А.А.Авагимяна имеет несомненно большое научное значение. Использованные подходы автора имеют существенные отличия от опубликованных в литературе, полученные результаты дополняют и расширяют современные представления касательно патогенеза кардио- и вазотоксичности АС-режима химиотерапии и плейотропных эффектов триметазида на экспериментальной модели АС-режима химиотерапии.

В результате проведенных исследований автор сформулировал ряд важных в теоретическом и практическом отношении положений, которые сводятся к следующему:

1. Применение химиотерапии в режиме АС сопровождается развитием токсико-ишемической кардиомиопатии, в патогенезе которой играют роль СПОЛ-ассоциированные процессы, гипердислипидемия, дискоординация структурнофункциональной целостности эндотелия и хроническое «low-grade» воспаление.
2. Триметазидин на модели сердечно-сосудистой токсичности, вызванной применением химиотерапии в режиме АС, продемонстрировал целый ряд плейотропных эффектов, в частности антиоксидантный, эндотелиопротективный и гиподислипидемический, лежащие в основе его кардио- и вазопротекторного механизма.

Анализ полученного материала может быть использован для продолжения научно обоснованного поиска новых направлений экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение плейотропных механизмов триметазида в качестве модификатора риска сердечно-сосудистых осложнений развившихся на фоне схем химиотерапии с включением доксорубина. Материалы исследования также целесообразно использовать в учебном процессе кафедр патологической анатомии, патологической физиологии, клинической фармакологии и биохимии.

Данные диссертационного исследования обсуждены на конференциях регионального, Всероссийского и международного уровня. Имеются акты о внедрении результатов диссертационного исследования как в учебный, так и в научный процесс.

Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 48 рисунками, включает 6 таблиц. Работа логично построена, читается с интересом. Таблицы и иллюстрации оформлены правильно, способствуют восприятию содержания рукописи. Библиографический список включает 270 литературных источников, из них 87 отечественных и 184 зарубежных. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, аргументировано опираются на корректно сформулированные 4 вывода и 3 практические рекомендации.

Полнота опубликования результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 24 работ, 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 равным 16,4 (Q1). Опубликованные статьи широко цитируются как российскими, так и зарубежными исследователями.

Автореферат и научные публикации в полной мере отражают основные научные факты, выводы и положения, представленные в диссертации. Содержание автореферата дает полное представление о проделанной работе,

содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы.

В целом работа выполнена на высоком методическом уровне. Принципиальных замечаний к работе нет. Однако, в процессе детализированного ознакомления с диссертацией и критической объективной оценки возник ряд не принципиальных вопросов дискуссионного характера:

- 1) Почему Вами не была смоделирована экспериментальная группа с опухолью?
- 2) В чем, на Ваш взгляд, заключается возможный механизм благоприятного влияния триметазидина на сосудистое русло?
- 3) Как Вы считаете, какой препарат обладал большим негативным влиянием на миокард, доксорубицин или циклофосфамид?

Вышеприведенные вопросы никоим образом не уменьшают высокую степень научной и практической значимости проведенного исследования и общую положительную оценку диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Авагимяна Ашота Армановича «Морфофункциональная оценка воздействия триметазидина на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии» является завершенной и цельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – профилактика сердечно-сосудистых осложнений при введении компонентов АС-режима химиотерапии. Результаты работы имеют фундаментальное и практическое значение для медицинской науки, в частности патологической анатомии, фармакологии, патологической физиологии и биохимии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных

результатов диссертация Авагимяна Ашота Армановича соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 26.09.2022 г. № 1690) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Доктор медицинских наук
профессор Института клинической морфологии
и цифровой патологии ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М.Сеченов
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Коган Е.А.



Федеральное государственное автономное учреждение,
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
Телефон: +7 (495)6229731, E-mail: voskresenskaya@staff.sechenov.ru