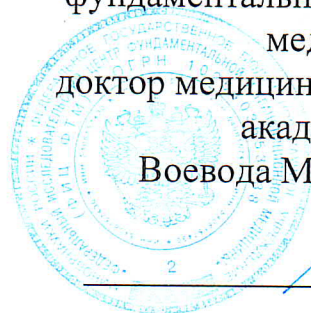


«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной
медицины»
доктор медицинских наук, профессор
академик РАН
Воевода Михаил Иванович



Воев

« *22* » *ноября* 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ О НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ

диссертационной работы Авагимяна Ашота Армановича «Морфофункциональная оценка воздействия триметазида на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии», представленной в диссертационный совет 24.01.204.02 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы. Важной и актуальной проблемой современной кардиологии и кардиоморфологии являются кардиотоксические эффекты, вызываемые лекарственными препаратами с противоопухолевой активностью. Такие эффекты проявляются, как правило, в развитии необратимой кардиомиопатии и сердечной недостаточности в течение длительных сроков после окончания лечения, что является серьезной медико-биологической проблемой. В комбинированных схемах лечения неопластических процессов широко применяются антрациклиновые антибиотики и циклофосфамид, обладающие, в том числе, и доказанными кардиотоксическими свойствами. Несмотря на то, что некоторые доза-зависимые кардиотоксические эффекты антрациклиновых антибиотиков и циклофосфамида установлены и описаны, механизмы, обуславливающие кардиочувствитель-

ность к этим препаратам как при их изолированном, так и сочетанном применении, а также способы протекции миокарда, до сих пор остаются недостаточно изученными.

Проблема кардиотоксичности химиопрепаратов обуславливает необходимость поиска и разработки цитопротекторных (кардиопротекторных) препаратов, которые, не снижая эффективности химиотерапевтического лечения, могут в значительной степени купировать побочные эффекты. Важное значение для выяснения структурных и молекулярно-биологических механизмов кардиомиопатий токсического генеза и тестирования новых лекарственных препаратов и биологически активных веществ имеет разработка репрезентативных моделей данных состояний.

Исходя из вышеперечисленного изучение морфофункциональных особенностей патогенеза кардиотоксичности и тестирование возможных цитопротекторных агентов представляет особо актуальное научно-медицинское направление.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые на разработанной модели кардиотоксичности при использовании доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии и потенциального цитопротекторного агента триметазидина установлена выраженность структурных изменений миокарда в сопоставлении с данными, характеризующими липидный, оксидативный и воспалительный статус. Показано, что применяемый в течение 2 нед доксорубицин-циклофосфамидный режим химиотерапии обуславливает развитие дислипидемии, оксидативного стресса и деструктивных изменений миокарда, которые частично купируются при использовании триметазидина в качестве кардиопротектора.

Впервые проведена оценка параметров функционирования эндотелиальной активности при использовании доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии и установлено развитие эндотелиальной дисфункции на фоне увеличения концентрации маркеров системного воспаления.

Впервые показано, что триметазидин может рассматриваться в качестве кардиопротектора, характеризующегося плеiotропными эффектами, в результате чего происходит частичная нормализация показателей метаболизма и альтерации миокарда после доксорубицин-циклофосфамидного ре-

жима химиотерапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Получены новые данные о выраженности структурных и метаболических изменений миокарда при воспроизведении доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии и применении триметазида в качестве кардиопротектора. Установлено, в частности, что триметазидин может оказывать протективное воздействие на эндотелий, влиять на нормализацию липидного спектра. Выявленные биологические эффекты значительно расширяют области приложения данного кардиопротектора, так как он не влияет на параметры гемодинамики и имеет высокий терапевтический индекс и, следовательно, может быть назначен более широкому кругу пациентов.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработанная модель и результаты исследования могут быть использованы для проведения доклинических исследований потенциальных кардиопротекторов при проведении различных режимов химиотерапии. Отмеченные положения свидетельствуют о высокой научно-практической значимости диссертационного исследования.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием адекватной кардиотоксической модели, достаточным объемом экспериментальных исследований (опыты проведены на 120 крысах Вистар), стандартизацией методик и протоколов, сопровождением экспериментов техническими и биологическими повторами и контролями, а также статистической обработкой результатов.

Диссертационная работа Авагимяна А.А. выполнена с использованием современных методов патоморфологического исследования (проведена соматометрия, обзорное и селективное окрашивание миокарда, морфометрия). Исследования редокс-системы, метаболизма холестерина, эндотелиальной активности, параметров метавоспаления и повреждения миокарда проанализированы биохимическими и ИФА-методами.

Высокий методический уровень, детальный качественно-количественный анализ миокарда, корректная статистическая обработка данных, высокий уровень публикаций автора позволяют считать основные положения и выводы диссертационной работы достоверными и научно обоснованными.

Диссертация изложена на 141 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, изложения результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 270 источников литературы. Ссылки актуальны и соответствуют тематике диссертационного исследования. Результаты исследования документированы 6 таблицами, проиллюстрированы 48 рисунками преимущественно хорошего качества.

Работа является логически завершенной, выводы диссертации полностью основаны на полученных автором экспериментальных данных.

Результаты исследований опубликованы в 24 научных работах, из которых 14 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе входящих в международные базы данных. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Вопросов по недобросовестному цитированию нет. Полученные данные оригинальны и не являются повторением опубликованных работ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы. Результаты диссертации имеют фундаментальное значение, относятся к мультидисциплинарным исследованиям и представляют научный интерес для патологов, морфологов, медицинских биологов, кардиологов, фармакологов, токсикологов, патофизиологов, онкологов и биохимиков. Целесообразно их внедрение в учебный процесс на соответствующих кафедрах медицинских ВУЗов и факультетах. Разработанные методические подходы, могут быть использованы при оценке эффективности возможных цитопротекторов.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала. Личный вклад автора заключался в написании обзора и анализа литературы, планировании и проведение эксперимента, разработке модели кардиотоксичности, проведении морфологических, биохимических, и ИФА-исследований, сборе, систематизации, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций, а также написании самой диссертации и автореферата.

По диссертационной работе принципиальных замечаний нет. Однако следует отметить употребление некорректных терминов («гипердислипиде-

мия», «разделение крови на жидкую и клеточную части», «континуум миокардиального и сосудистого ремоделирования» и др.).

При чтении диссертации возникли вопросы, на которые хотелось бы получить дополнительные разъяснения:

1. Что автор имеет в виду, когда говорит о том, что «доксорубицин-циклофосфамидный режим химиотерапии можно рассматривать в качестве дестабилизатора морфологической целостности сердечно-сосудистой системы»?

2. Почему автор считает, что «нарушения, определяемые в самом миокарде, возникают вторично по отношению к вазотоксическому потенциалу доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии»? При том, что автором показано непосредственное влияние химиотерапии на изменение редокс-потенциала кардиомиоцитов и, следовательно, прямое повреждение их структуры и функции.

Отмеченные терминологические неточности и возникшие вопросы не снижают общей высокой значимости диссертации и ее полного соответствия уровню научного исследования.

Заключение

Диссертация Авагимяна Ашота Армановича «Морфофункциональная оценка воздействия триметазидина на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии», представленная в диссертационный совет 24.01.204.02 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицины (патологической анатомии, кардиологии, онкологии) – установлены структурные и метаболические основы развития кардиомиопатии при доксорубицин-циклофосфамидном режиме химиотерапии с патогенетическим обоснованием применения триметазидина в качестве кардиопротектора.

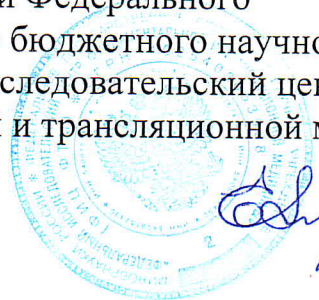
Диссертация соответствует пунктам 1, 2, 4 научной специальности 3.3.2 – Патологическая анатомия из паспорта специальностей, утвержденного Высшей аттестационной комиссией РФ.

В соответствии с п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020) диссертация Авагимяна Ашота Армановича по актуальности, тематике, теоретическому и практическому значению результатов и выводов полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и утвержден на межлабораторной конференции с участием сотрудников лаборатории общей патологии и патоморфологии, лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, лаборатории молекулярно-клеточных и ультраструктурных основ патологии, лаборатории цитологии и клеточной биологии и лаборатории клинической морфологии важнейших заболеваний Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (протокол № 8 от 27 октября 2022 г.).

Доктор биологических наук, профессор
(специальность 1.5.22 – Клеточная биология)
главный научный сотрудник, директор
Института молекулярной патологии
и патоморфологии Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины»



Лушникова Елена Леонидовна

22 ноября 2022 г.

РФ, 630117, г. Новосибирск,

ул. Тимакова, д. 2

Тел.: +7(383)335-97-74; +7(383)274-94-78

<https://frcftm.ru>

Электронная почта: director@frcftm.ru; pathol@inbox.ru