

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
24.1.204.02 НА БАЗЕ ФГБНУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «22» декабря 2022 г. № 15
о присуждении Авагимяну Ашоту Армановичу, гражданину Украины,
ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Морфофункциональная оценка воздействия триметазидина на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубицин-циклофосамидного режима химиотерапии» по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия принята к защите 26 сентября 2022 года протокол № 10 диссертационным советом 24.1.204.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2), сайт организации www.med.ru в соответствии с приказом Минобрнауки России № 833/нк от 12 июля 2022 г.

Соискатель Авагимян Ашот Арманович, 22 августа 1998 года рождения, в 2021 году окончил Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци с присуждением квалификации врача, по специальности «лечебное дело». В 2021 году зачислен на кафедру патологической анатомии и клинической морфологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, где занимает должность ассистента кафедры по сегодняшний день.

В 2021 году прикрепился в качестве соискателя к Научно-исследовательскому институту морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». для работы над кандидатской диссертацией. Диссертация выполнена в

Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Научный руководитель: Кактурский Лев Владимирович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Официальные оппоненты: 1. Коган Евгения Алтаровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России); 2. Серов Роман Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии с прозектурой Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ИМПТИМ ФГБНУ «ФИЦ ФТМ»)), город Новосибирск, в положительном отзыве, подписанном Лушниковой Еленой Леонидовной, доктором биологических наук, профессором, главным научным сотрудником, директором Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный

исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» указано, что диссертация Авагимяна А.А. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Соискатель имеет 30 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 24, из них в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий и приравненных к ним, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук – 14 работ, 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). Во всех публикациях Авагимян А.А. – первый автор. Все публикации написаны в соавторстве. Общий объем публикаций 68 страниц.

Наиболее значимые работы:

1. Авагимян, А. Триметазидин как модификатор доксорубицин-циклофосфамидной гипердислипидемии / А, Авагимян, Л, Кактурский // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Том 2 (37). – С. 105–111. (Scopus)

2. Avagimyan, A. Anthracycline Associated Disturbances of Cardiovascular Homeostasis / A. Avagimyan, L. Kakturskiy, K. Heshmat-Ghahdarijani [et al.] // Curr. Probl. Cardiol. – 2021. Vol. 47 (5). Article ID 100909. – doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909 (Scopus, Q1, WoS, IF = 16,4)

3. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Остроумова О.Д., Джндоян З.Т. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в

Кардиологии 2021;17(5):785-791. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-17> (категория ВАК К1)

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступили отзывы: 1. академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующей научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместителя генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург) **Конради А.О.**; 2. от члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней, с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (г. Москва) **Кобалавы Ж.Д.**; 3. от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск) **Завьяловой М.В.**; 4. от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск) **Надеева А.П.**; 5 от доктора медицинских наук, профессора, кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, директора Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Томсона В.В.; члена-корреспондента НАН Беларуси, доктора медицинских наук, профессора, директора Государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» (г. Минск)
Губкина С.В.

Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны, соответствуют поставленным задачам и в полном объеме отражают результаты исследования.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» в течение многих лет является одним из ведущих учреждений по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, и атеросклероза в частности, в то время как рабочая группа, возглавляемая Лушниковой Еленой Леонидовной – активно изучает патогенез доксорубициновой кардиотоксичности.

Выбор официальных оппонентов обоснован тем, что **Коган Евгения Алтаровна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации является авторитетным ученым в области патологии миокарда; **Серов Роман Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии с прозектурой Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации является признанным

экспертом мирового уровня, изучающим фундаментальные аспекты развития кардиологических заболеваний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации утверждён диссертационным советом и обосновывается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте диссертационного совета: <https://med.ru/ru/otzyvy-1>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем клинико-экспериментальных исследований решена актуальная научная задача – дана морфофункциональная оценка воздействия триметазида на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии, установлены плейотропные механизмы триметазида. **Разработана** новая идея, обогащающая научную концепцию повреждения сердца и сосудов при доксорубицин-циклофосфамидном режиме химиотерапии в эксперименте; **предложен** оригинальный подход к моделированию повреждения сердца и сосудов при доксорубицин-циклофосфамидном режиме химиотерапии для экспериментального изучения медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых осложнений; **доказано**, что применение доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии сопровождается развитием токсико-ишемической кардиомиопатии, сопряженной с окислительным стрессом, гипердислипидемией, эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением; **введено** новое представление об особенностях плейотропного кардио- и вазопротекторного влияния триметазида на модели доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны положения о проатерогенном влиянии доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии, расширяющие представления о его кардио- и вазотоксическом эффектах; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс имеющихся базовых методов исследования, в том числе лабораторные, морфологические,

статистические; **изложены** доказательства плеiotропного кардио- и вазопротекторного влияния триметазидина в отношении коррекции повреждения сердечно-сосудистой системы при доксорубицин-циклофосфамидном режиме химиотерапии; **раскрыты** новые аспекты о связи морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой системе индуцированных доксорубицин-циклофосфамидным режимом химиотерапии; **изучено** влияние применения триметазидина на морфофункциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, индуцированные доксорубицин-циклофосфамидным режимом химиотерапии в комплексе с маркерами окислительного стресса, гипердислипидемии, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления; **проведена модернизация** существующих подходов к оценке эффективности медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых осложнений развившихся на фоне химиотерапевтического лечения доксорубицином и циклофосфамидом.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов исследования: экспериментальное моделирование доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности, соматометрия, описательная патоморфологическая характеристика, развёрнутый морфометрический анализ, биохимическое и иммуноферментное определение маркеров с использованием коммерческих тест систем, проведен детальный анализ, обобщение и адекватная статистическая обработка данных. **Изложены** доказательства того, что доксорубицин- циклофосфамидный режим химиотерапии – индуктор развития токсико-ишемической кардиомиопатии, в патогенезе которой большое значение имеют окислительный стресс, гипердислипидемия, эндотелиальная дисфункция и воспаление, в то время как триметазидин – позитивный модификатор повреждения сердца, что подтверждается результатами морфофункционального анализа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики: данные диссертационного исследования, доказывающие

положительный кардиопротекторный эффект триметазидина, открывающие новые пути кардиопротекции при химиотерапии, были обсуждены и успешно внедрены в практическую работу и образовательный процесс следующих высших учебных заведений и научно-исследовательских институтов: Межгосударственное образовательного учреждения ВПО «Российско-Армянский университет» Минобрнауки РФ; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Белорусский государственный медицинский университет; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет» МЗ РФ; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН; Самаркандский государственный медицинский университет; Гомельский государственный медицинский университет.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость, использованы современные приборы и специализированные программы: гомогенизатор Ultra-Turrax Tube Drive (IKA, Германия), лабораторные аналитические весы OHAUS Adventurer AX224 (OHAUS, США), гистопроцессор Leica TP1020 (Leica, ФРГ), заливочная станция Leica EG1150H (Leica, ФРГ), ротационный микротом Leica RM2235 (Leica, ФРГ), микроскоп Olympus BX51, цифровая камера Olympus LC30 (Olympus, Япония), микропланшетный ридер SpectraMax 250 (Molecular Devices, США). Статистическая обработка результатов исследования выполнена при помощи специализированного и оригинального программного обеспечения. Статистический анализ выполнен с помощью программ GraphPadPrism 7 (GraphPad Company, США) и Statistica 13 (StatSoft Inc, США). Определение межгрупповых различий при парном сравнении групп проводили с помощью post-hoc тестов Тьюки и Сидака, а также критерия Краскела–Уоллиса, а парное сравнение групп – с помощью post-hoc теста Данна. Альтернативную гипотезу принимали при $p < 0,05$.

Теория исследования построена на известных данных о том, что доксорубицин и циклофосфамид – химиопрепараты с доказанной кардиотоксичностью; **идея базируется** на комплексном патоморфологическом и биохимическом анализе гомогената левого желудочка, плазмы и сыворотки крови, наряду с многоуровневой морфологической оценкой, и на отсутствии сведений об кардиотоксическом и проатерогенном потенциале целого режима химиотерапии. **Использовано** сравнение собственных результатов с данными, полученными ранее иными авторитетными рабочими группами и опубликованными как в российских, так и в зарубежных журналах. Анализировались публикации, посвященные патогенезу кардиотоксичности доксорубицина и циклофосфамида, молекулярным и патобиохимическим аспектам атеросклероза, фармакологии и фармакокинетике триметазидина, а также современные морфологические исследования кардиомиопатий и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. **Установлено совпадение** части полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о высокой частоте возникновения токсической кардиомиопатии в результате лечения доксорубицином и циклофосфамидом. Используются репрезентативные группы лабораторных животных, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературы и определении научной проблемы, планировании исследования, проведении экспериментов, обработке и анализе полученных результатов, статистическом анализе данных, интерпретации результатов и подготовке публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Авагимян А.А. ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 22 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – морфофункциональную оценку

воздействия триметазида на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии и установление плейотропных механизмов триметазида присудить Авагимяну А.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель

диссертационного совета 24.1.204.02
член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Людмила Михайловна Михалёва

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.204.02
д.б.н.

Анна Михайловна Косырева

«23» декабря 2022 г.