ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, доцента
заведующего лаборатории хронической ишемической болезни сердца
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Суджаевой Ольги Александровны
на диссертацию Карпуть Ирины Александровны
«Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли - медицинские науки

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите, со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утверждённого ВАК Беларуси**

Содержание диссертационного исследования «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином» Карпуть Ирины Александровны по цели, задачам, объекту, методам исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным научным и практическим результатам соответствует отрасли знаний медицинские науки и паспорту специальности 14.01.05 – кардиология согласно приказу Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16.01.2019 № 16 (п. 3 Эпидемиология и статистика болезней системы кровообращения, разработка методов первичной и вторичной профилактики, выявления болезней системы кровообращения, диспансерного наблюдения за контингентами больных и п. 5 Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при различных физиологических и патологических состояниях).

**Актуальность темы диссертации**

При общемировой тенденции к росту распространенности онкологических заболеваний, в последние 25 лет отмечается снижение смертности от них, что связано как с более ранним выявлением, так и с повышением эффективности и специфичности методов лечения рака. Однако, рост числа выживших после рака обусловливает актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этой категории пациентов. Многие противоопухолевые лекарственные средства обладают кардиотоксичностью (КТ), которая представляет собой динамическую переменную, изменяющуюся в процессе лечения и после его завершения. Кардиоонкологическая стратегия уменьшения КТ включает ее раннюю диагностику и лечение, начиная с субклинических проявлений. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Одним из эффективных методов комплексного лечения РМЖ является химиотерапия (ХТ) с использованием антрациклинов, таких, как доксорубицин. Однако, наряду с высокой эффективностью, доксорубицин обладает значительным кардиотоксическим эффектом.

Своевременное выявление и профилактика КТ могут предотвратить развитие сердечной недостаточности (СН) и увеличить выживаемость пациентов. Для оценки исходного риска КТ перед началом кардиотоксичной противораковой терапии исследовательской группой кардиоонкологии в сотрудничестве с Международным обществом кардиоонкологии (HFA-ICOS) в 2020 году предложен калькулятор риска, согласно которому перед началом лечения пациентов стратифицируют на очень высокий, высокий, средний и низкий риск сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с запланированной терапией. На основании этой информации может быть принят персонализированный подход к модификации факторов риска и наблюдению. Оптимальная стратегия в отношении пациентов из групп низкого и среднего риска не разработана. Прогнозирование вероятности развития ранней КТ доксорубицина является важной задачей клинической практики. Молекулярно-генетические предикторы развития КТ являются перспективным и быстроразвивающимся направлением диагностики. Исследования в этой области малочисленны, что в совокупности подчеркивает научную и практическую значимость настоящей работы.

Таким образом, актуальность данного исследования определяется необходимостью улучшения методов ранней диагностики и прогнозирования КТ доксорубицина у пациентов с РМЖ групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS), что позволит повысить эффективность лечения, снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшить клинические исходы для данной категории пациентов.

**Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту**

Выносимые на защиту положения и выводы диссертации обладают научной новизной, поскольку автором впервые:

- впервые установлена частота встречаемости ранней КТ у пациенток из групп низкого и среднего риска по классификации HFA-ICOS, диагностируемой при эхокардиографии (ЭхоКГ) по снижению глобальной продольной деформации миокарда (GLS) на 12%. Она составила 19% после химиотерапии (ХТ) доксорубицином и 26% через 12 месяцев после ее окончания;
- определен диагностический потенциал абсолютных и относительных изменений глобальной продольной деформации миокарда для выявления ранней КТ после окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев у пациенток с РМЖ;
- получены новые данные о динамике уровней маркера повреждения миокарда – тропонинов Т и I, маркера наличия и степени выраженности СН – мозгового натрийуретического пептида, а также матриксных металлопротеиназ (ММР) в разные сроки после проведения ХТ доксорубицином у пациенток с РМЖ из групп среднего и низкого риска по классификации HFA-ICOS. Эти результаты важны в ранней диагностике доклинических стадий КТ для своевременного начала медицинской профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений;
- в селективной выборке жителей Беларуси выявлена связь между аллельными вариантами генов HAS3, CBR3, GSTP1, MMP2 и ранней КТ после ХИ доксорубицином. Установлено, что через 12 месяцев после ХТ

доксорубицином по поводу РМЖ имеется взаимосвязь между аллельными вариантами генов GSTP1, MMP3, MMP9 и ранней КТ;

- на основании полученных собственных данных разработаны калькуляторы оценки вероятности развития ранней КТ в разные сроки после проведения ХТ РМЖ доксорубицином в группах среднего и низкого риска.

**Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследования в диссертационной работе Карпуть И.А. выполнены на достаточном клиническом материале: 100 пациентов с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (HFA-ICOS). В работе применены современные методы инструментальной и лабораторной диагностики: ультразвуковая диагностика сердца с применением метода speckle tracking для оценки глобальной продольной деформации, электрокардиография, суточное мониторирование по Холтер, иммуноферментный анализ с измерением уровней кардиомаркёров (сердечные тропонины I и T, NT-proBNP) и металлопротеиназ, молекулярно-генетический анализ HAS3, RARG, CBR3, CELF4, GSTP1, ABCC2, SLC28A3, MMP-2, MMP-3, MMP-9. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватной статистической обработкой данных.

Таким образом, обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Карпуть И.А. не вызывают сомнений.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость представленной работы состоит в том, что диссертантом И.А.Карпуть на основании комплексного подхода с применением инструментальных, лабораторных и генетических методов исследования получены новые научные результаты, которые позволяют повысить точность диагностики и прогнозирования развития ранней КТ у пациенток и средним и низким риском по HFA-ICOS при проведении ХТ доксорубицином РМЖ. Разработан метод выявления ранней КТ у пациентов с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS) посредством однократного измерения глобальной продольной деформации миокарда в абсолютных значениях после окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения. Получены новые данные о динамике кардиомаркеров повреждения миокарда и СН в описанной группе пациенток. Выявлена связь между полиморфизмами матриксных металлопротеиназ – основных участников процесса фиброгенеза - и развитием ранней КТ, что способствует расширению понимания патофизиологических механизмов развития кардиотоксичности доксорубицина у пациенток с РМЖ через 12 месяцев и более с момента завершения ХТ.

Практическая значимость полученных результатов отражена в инструкциях по применению: «Метод прогнозирования развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы» (№ 037-0523 от 29.09.2023), «Метод прогнозирования развития дилатационной кардиомиопатии у пациентов со

злокачественными новообразованиями молочной железы при химиотерапии доксорубицином» (№ 026-0424 от 24.06.2024). Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения Гродненской и Минской областей: «Гродненская университетская клиника», «Гродненский областной клинический кардиологический центр», «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», а также в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Всего 6 актов внедрения в лечебный и учебный процессы.

Социальная значимость связана со снижением риска развития кардиомиопатии, СН и гибели пациентов от данных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при проведении ХТ РМЖ доксорубицином.

Экономическая значимость заключается в снижении затрат государства на лечение тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных проведением ХТ РМЖ доксорубицином среди трудоспособного населения.

**Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По результатам диссертационного исследования опубликованы 27 печатных работ общим объёмом 13,4 авторского листа: 12 статей объёмом 11,5 (единолично 0,55) авторского листа в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, 8 статей объёмом 1,1 авторского листа и 5 тезисов докладов объёмом 0,5 авторского листа в журналах, сборниках научных трудов и материалах съездов и конференций; 2 инструкции по применению объёмом 0,3 авторского листа.

Материалы диссертационного исследования представлены на научных конференциях и съездах на республиканском уровне и за рубежом

**Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Оформление рукописи диссертации и автореферата соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, изложенным в Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утверждённой постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста. Имеет традиционное строение, которое включает содержание, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, три главы с изложением собственных результатов исследований, заключение, список использованных источников и приложения. Библиографический список включает 176 использованных источников (из них на русском языке – 29, на иностранном языке - 147) и 27 публикаций соискателя ученой степени.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и отражает основные результаты и положения диссертации, выносимые на защиту.

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую претендует диссертант**

Диссертационная работа Карпуть Ирины Александровны «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином», является завершенным научно-исследовательским квалификационным исследованием, которое выполнено на хорошем методическом и научном уровне, имеет практическое значение, так как посвящена актуальным проблемам области медицины и кардиологии в частности, что отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и соответствует п.п. 20, 21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180).

Личный вклад соискателя при выполнении диссертационного исследования, список научных публикаций по теме диссертации, апробация результатов исследования на научно-практических конференциях, владение современными методами исследования и методами статистической обработки данных, способность к адекватной и объективной интерпретации полученных результатов и их изложению свидетельствуют о соответствии квалификации автора диссертации требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 кардиология, отрасли - медицинские науки.

В ходе изучения диссертационной работы И.А. Карпуть возник вопрос:

1. Имелись ли симптомы сердечной недостаточности у пациенток с РМЖ в разные сроки после проведения химиотерапии доксорубицином?

Из числа замечаний следует отметить стилистические ошибки, однако приведенные замечания не умаляют достоинства работы и не влияют на ее конечные результаты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения диссертационной работы, автореферата, публикаций соискателя правомерно сделать вывод, что диссертация Ирины Александровны Карпуть «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином» является самостоятельно выполненным квалификационным научным трудом, который имеет научное, практическое и социально-экономическое значение. С точки зрения актуальности работы, научной новизны полученных результатов и их практической значимости, диссертация в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.п. 20, 21

Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых звании, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180) и её автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология за:

- за изучение частоты встречаемости ранней КТ в разные сроки после окончания ХТ доксорубицином у пациенток с РМЖ из исследуемой когорты жителей Беларуси групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS);
- за установление информативности эхокардиографических показателей в диагностике ранней КТ в разные сроки после ХТ доксорубицином у пациенток низкого и среднего риска и выявление абсолютных значений показателя глобальной продольной деформации миокарда в диагностике ранней КТ в разные сроки после окончания ХТ РМЖ доксорубицином у пациенток групп среднего и низкого риска по HFA-ICOS;
- за уточнение механизмов развития ранней КТ после ХТ доксорубицином путем комплексной оценки динамики маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности, а также матриксных металлопротеиназ в разные сроки у пациенток с РМЖ среднего и низкого риска по HFA-ICOS;
- за определение роли полиморфизмов генов HAS3, CBR3, GSTP1, MMP в развитии ранней КТ после окончания ХТ и полиморфизмов генов GSTP1, MMP-3, MMP-9 в развитии КТ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином у пациенток среднего и низкого риска (HFA-ICOS);
- за разработку калькуляторов оценки вероятности развития ранней КТ на этапе после окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения у пациентов с РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS)

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

Официальный оппонент:
д-р мед. наук, доц.,
заведующий лабораторией
хронической ишемической болезни сердца
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология» О.А.Суджаева

08.05.2025

Республика Беларусь
Министерство здравоохранения
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР «КАРДИОЛОГИЯ»
Подпись удостоверяю
Начальник кадрово-юридического отдела
Число 08.05.2025
Подпись