

УТВЕРЖДАЮ

Ректор
учреждения образования
«Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
доктор медицинских наук,
профессор



А.Н. Чуканов

30.05.2025

ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет» на диссертационную
работу 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 наук
по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки

В соответствии с приказом ректора учреждения образования «Витебский
государственный орден Дружбы народов медицинский университет» от
30.04.2025 № 48-нир «Об экспертизе и обсуждении диссертации Карпуть И.А.»,
на основании направления совета по защите Д 03.17.03 при учреждении
образования «Гродненский государственный медицинский университет» от
27.03.2025 № 03-31/850-1, п. 42 Положения о присуждении учёных степеней и
присвоении учёных званий, утверждённого Указом Президента Республики
Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики
Беларусь 23.06.2023 № 180), п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите
диссертаций, утверждённого постановлением Высшей аттестационной
комиссии Республики Беларусь от 22.02.2005 № 19 (в редакции постановления
Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 19.08.2022 № 2, от
03.06.2024 № 4), 07.05.2025 проведено научное собрание с участием
сотрудников кафедр: кафедра акушерства и гинекологии, кафедра внутренних
болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, кафедра госпитальной
терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, кафедра доказательной медицины
и клинической диагностики ФПК и ПК, кафедра клинической микробиологии,
кафедра нормальной физиологии, кафедра общей врачебной практики, кафедра
общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, кафедра онкологии с
курсом ФПК и ПК, кафедра патологической физиологии, кафедра пропедевтики
внутренних болезней, кафедра репродуктивной медицины, акушерства и

гинекологии ФПК и ПК, кафедра факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК по обсуждению диссертации Карпуть Ирины Александровны «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

Председатель научного собрания: Генералов И.И., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Секретарь научного собрания: Акуленок А.В., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», канд. мед. наук, доцент;

Эксперт по диссертационной работе: Журова О.Н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», канд. мед. наук, доцент.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Карпуть И.А. «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином», представленная в совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, по теме, цели, задачам, методам исследования, содержанию и положениям, выносимым на защиту, соответствует отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.05 – кардиология (п. 3 «Эпидемиология и статистика болезней системы кровообращения, разработка методов первичной и вторичной профилактики, выявления болезней системы кровообращения, диспансерного наблюдения за контингентами больных»; п. 24. «Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при различных физиологических и патологических состояниях», паспорт специальности утверждён приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16.01.2019 № 16).

Актуальность темы диссертации

Представленное диссертационное исследование посвящено актуальной проблеме разработке критериев диагностики ранней кардиотоксичности у пациенток с раком молочной железы групп низкого и среднего риска.

Рак молочной железы занимает ведущее место среди онкологических заболеваний у женщин в Республике Беларусь и составляет в общей структуре онкопатологии до 20,5%. Использование химиотерапии на основе доксорубина ограничено его кардиотоксичностью, которая развивается у 2-26% пациентов и может проявляться как в ранние, так и отдаленные периоды после химиотерапии. Даже у лиц низкого и среднего риска без исходной сердечной патологии субклиническое поражение миокарда выявляется от 15% до 30%, что повышает риск отдаленных осложнений. Однако из-за отсутствия четких критериев раннего повреждения миокарда эти пациентки часто остаются без должного наблюдения.

Таким образом, учитывая, что эту категорию риска преимущественно составляют женщины в возрасте до 50 лет, актуальность работы не вызывает сомнения. Разработка критериев ранней диагностики с применением современных технологий (метода глобальной продольной сократительной деформации левого желудочка, кардиомаркеры, генотипирование) поможет повысить эффективность ранней диагностики и улучшить отдаленный прогноз у этих женщин.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Диссертационная работа выполнена с использованием современных методов исследования. Соискателем совместно с научным руководителем определена тема научной работы, поставлена цель и сформулированы задачи, выбраны предмет и объект исследования, обозначены методы исследования. Автором самостоятельно выполнен информационно-патентный поиск, а также анализ отечественной и зарубежной литературы. Диссертантом осуществлены планирование, организация и проведение всех этапов исследования: отбор участников, разработка дизайна исследования, клиническое обследование и динамическое наблюдение пациентов. Совместно со специалистами диагностического отделения учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и научно-исследовательской лаборатории научно-исследовательской части ГрГМУ выполнен ряд современных методов диагностики кардиотоксичности, иммуноферментный анализ и молекулярно-генетическое тестирование.

Научный вклад соискателя состоит:

в анализе клинических результатов и оценке частоты развития кардиотоксичности у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубином и через 12 месяцев с момента ее завершения в диагностике ранней КТ;

в проведении сравнительной оценки параметров ремоделирования сердца с использованием метода глобальной продольной сократительной деформации

миокарда и определении их абсолютных значений в диагностике кардиотоксичности;

в оценке динамики и роли сердечных маркеров, матриксных металлопротеиназ в плазме крови как маркеров ранней КТ;

в изучении распределения генотипов и аллелей полиморфизма генов с оценкой их предиктивной роли в повышении вероятности развития ранней КТ в период после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения;

в разработке многофакторных моделей оценки вероятности развития ранней кардиотоксичности.

Разработаны инструкции 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);

Получены акты внедрения результатов исследования в практическую деятельность учреждений здравоохранения: «Гродненская университетская клиника», «Гродненский областной клинический кардиологический центр», «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Полученные результаты научно и статистически обоснованы. Положения, выносимые на защиту, результаты, выводы и практические рекомендации отражают поставленные задачи и цель и не вызывают сомнений в достоверности. Личный вклад соискателя в выполнение диссертации на разных этапах составляет 80-90%.

Конкретные научные результаты

(с указанием их новизны и практической значимости),

за которые соискателю может быть присуждена искомая учёная степень

Соискателем внесён значимый вклад в решение актуальной научной проблемы снижения вероятности развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с раком молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS) при проведении химиотерапии доксорубицином. Инструментом решения данной проблемы выступают разработанные методы диагностики и оценки риска развития ранней кардиотоксичности.

Все результаты, полученные в диссертации, и научные положения, выносимые на защиту, обладают высокой степенью новизны.

Впервые в Республике Беларусь в селективной когорте пациенток с раком молочной железы среднего и низкого риска (HFA-ICOS) получавших химиотерапию доксорубицином показана высокая частота развития кардиотоксичности;

определены пороги абсолютных значений глобальной продольной деформации миокарда, ассоциированные с развитием ранней кардиотоксичности после окончания химиотерапии доксорубицином и через 12 месяцев с момента её завершения;

выявлено повышение уровня высокочувствительного тропонина I и снижение уровня ММР-3 в плазме крови у пациентов с раком молочной железы групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) и диагностированной КТ через 12 месяцев с момента завершения ХТ доксорубицином;

впервые в Беларуси изучен полиморфизм 12 генов, ассоциированных с кардиотоксичностью и установлены генотипы и аллели связанные с повышенной вероятностью ее развития, у пациенток с раком молочной железы после окончания химиотерапии доксорубицином и через 12 месяцев с момента её завершения;

разработаны многофакторные модели для определения риска развития кардиотоксичности при проведении химиотерапии доксорубицином с использованием анализа полиморфизма генов у пациентов с раком молочной железы групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS).

Практическая значимость работы состоит в том, что автором разработаны калькуляторы риска развития ранней кардиотоксичности у пациенток с раком молочной железы, дающие возможность выделять группу высокого риска ее развития, для проведения более активного динамического наблюдения и профилактики.

Социально-экономическая значимость работы состоит в предупреждении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациенток с раком молочной железы групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) и реализовать комплекс профилактических мероприятий, направленный на снижение смертности в перспективе 10 и более лет от данного заболевания, что определяет снижение экономического и социального ущерба.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Научная квалификация Карпуть Ирины Александровны в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям учёной степени кандидата наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Выполненная работа по объёму, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации.

Диссертация является завершённой, самостоятельно выполненной квалификационной работой, которая имеет существенное значение для соответствующей отрасли знаний (14.01.05 – кардиология). Диссертация

содержит новые научные результаты и положения, свидетельствующие о личном вкладе автора в решение актуальной проблемы современной кардиологии, включающем обоснование роли инструментальных, молекулярно-генетических и лабораторных показателей в определении ранней кардиотоксичности.

Основные положения и результаты диссертационной работы имеют достаточный уровень апробации, опубликованы в открытой печати, представлены на отечественных, международных конференциях и выполнены требования п. 26 о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180).

На основании изучения диссертационной работы и автореферата Карпуть И.А., анализа доклада, представленного научному собранию, ответов на вопросы, выступления эксперта и участников научного собрания можно заключить, что научная квалификация Карпуть И.А. в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации

Пациентам с РМЖ групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) до начала ХТ доксорубицином рекомендуется проводить анализ полиморфизма генов с использованием разработанных калькуляторов. Это позволит сформировать группы высокого риска развития сердечной недостаточности, обусловленной проведением ХТ доксорубицином и своевременно реализовать комплекс профилактических мероприятий, направленный на снижение смертности в перспективе 10 и более лет от данного заболевания.

Пациентам с РМЖ групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) до начала ХТ рекомендуется измерение глобальной продольной деформации миокарда с целью определения базовых значений показателя. После окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев с момента её завершения необходимо выполнить повторное измерение данного показателя для расчета его относительного снижения. В случае если глобальная продольная деформации миокарда не определена до начала ХТ, используют абсолютные значения данного показателя, измеренные после и через 12 месяцев с момента завершения ХТ. Данные рекомендации позволяют диагностировать раннюю КТ у пациентов с РМЖ групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS) и своевременно начать профилактику развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Замечания по диссертации

В работе имеются отдельные неудачные фразы и стилистические ошибки, длинные фразы. Работа несколько перегружена математическими выкладками.

Отмеченные недочеты не носят принципиальный характер и не умаляют общей положительной оценки диссертации.

Заключение

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», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук представляет собой самостоятельно выполненную завершённую квалификационную работу.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует требованиям п.п. 20, 21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180).

Учёная степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки может быть присуждена соискателю Карпуть Ирине Александровне за:

- установление частоты и динамики развития ранней кардиотоксичности у пациенток с установленным диагнозом рак молочной железы групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS), которая составила 19% после химиотерапии доксорубицином и 26,6% через 12 месяцев;
- определение пороговых значений абсолютного показателя глобальной продольной деформации левого желудочка при remodelировании сердца: 17,8% после химиотерапии и 18,0% через 12 месяцев как критериев ранней кардиотоксичности;
- оценку прогностической значимости повышения высокочувствительного тропонина I $\geq 5,35$ пг/мл как предиктора кардиотоксичности и получение новых данных об изменении уровней сердечных биомаркёров, включая высокочувствительный тропонин I и металлопротеиназы после химиотерапии и через 12 месяцев;
- установление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития кардиотоксичности после химиотерапии (аллель A (HAS3 rs2232228), аллель G (CBR3 rs1056892), генотип GG (GSTP1 rs1695), аллель T (MMP-2 rs243865) и через 12 месяцев (аллель A (GSTP1 rs1695), генотип TT (MMP-3 rs679620), аллель T (MMP-9 rs3918242);

- разработку калькуляторов риска ранней кардиотоксичности у пациенток с раком молочной железы групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий согласно HFA-ICOS.

Отзыв на диссертационную работу Карпуть И.А. «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином» составлен на основе обсуждения диссертации и устного доклада соискателя и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедр: кафедра акушерства и гинекологии, кафедра внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, кафедра госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, кафедра доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, кафедра клинической микробиологии; кафедра нормальной физиологии, кафедра общей врачебной практики, кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, кафедра онкологии с курсом ФПК и ПК, кафедра патологической физиологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра репродуктивной медицины, акушерства и гинекологии ФПК и ПК, кафедра факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол от «6» № 07.05.2025). Присутствовало 27 сотрудников, в том числе докторов наук 12, кандидатов медицинских наук 8, кандидатов биологических наук 4, без степени 3.

Голосовало: «за» 24, «против» 0.

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

Председатель научного собрания:

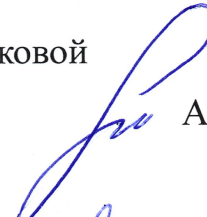
Председатель научного собрания:

заведующий кафедрой клинической микробиологии,
доктор медицинских наук, профессор

 И.И.Генералов

Секретарь научного собрания:

доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой
диагностики ФПК и ПК, канд. мед. наук

 А.В.Акуленок

Эксперт научного собрания:

доцент кафедры госпитальной терапии
и кардиологии с курсом ФПК и ПК,
канд. мед. наук, доцент

 О.Н.Журова

Личную подпись

 И.И.Генералов,  А.В.Акуленок,  О.Н.Журова

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам

 Веткина В.В.

