

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель генерального директора  
по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Б. Я. Алексеев



2026 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Каримова Рамзулло Рахимовича на тему «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология**

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа посвящена решению актуальной междисциплинарной проблемы современной медицины – изучению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания остаются ведущими причинами смертности в мире. В условиях роста выживаемости пациентов с онкогематологическими заболеваниями особую значимость приобретают неблагоприятные эффекты лечения, среди которых патология сердечно-сосудистой системы занимает ведущее место. Активно развивающееся направление кардиоонкологии

преимущественно сосредоточено на нарушении функции миокарда, тогда как сосудистый компонент токсичности (эндотелиальная дисфункция, нарушения микроциркуляции, ремоделирование) остается малоизученным и недостаточно отраженным в клинических алгоритмах.

Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями представляют особый интерес, поскольку схемы терапии практически всегда включают антрациклины с доказанным кардиотоксическим действием, однако механизмы их сосудистой токсичности исследованы недостаточно. Дисфункция эндотелия и структурное ремоделирование сосудистой стенки рассматриваются в качестве потенциально ключевых механизмов васкулотоксичности антрациклинов и относятся к ранним, потенциально обратимым этапам формирования сердечно-сосудистой патологии. Их своевременная диагностика открывает возможности для реализации превентивных стратегий, направленных на снижение кардиоваскулярного риска и улучшение отдаленного прогноза. В современной литературе единичны работы, посвященные комплексной оценке состояния сосудов у пациентов с лимфомами, получающих антрациклин-содержащую терапию.

Таким образом, актуальность диссертационной работы определяется как фундаментальной значимостью изучения патогенетических механизмов васкулотоксичности, так и необходимостью совершенствования методов раннего выявления и профилактики сосудистых осложнений химиотерапии у онкогематологических пациентов.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа выполнена в рамках одной из профильных научно-исследовательских программ по актуальному направлению «кардиоонкология» кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Программа

нацелена на изучение кардиоваскулотоксического действия противоопухолевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе и с гемобластозами, в различные сроки лечения и после него, что может определять превентивную стратегию. Особое внимание в данной работе уделяется изучению васкулотоксического компонента химиотерапии – влиянию антрациклиновых антибиотиков на структурно-функциональное состояние сосудистого русла на всех его уровнях, выявлению наиболее ранних проявлений дисфункции эндотелия и структурного сосудистого ремоделирования, уточнению ключевых патогенетических механизмов васкулотоксичности.

Таким образом, исследование непосредственно связано с реализацией приоритетных направлений развития медицинской науки в Российской Федерации, ориентированных на совершенствование междисциплинарных подходов к ведению пациентов с коморбидной патологией и повышение качества жизни больных, перенесших тяжелые заболевания. Полученные результаты имеют прямое отношение к задачам практического здравоохранения по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции онкологических пациентов.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертационной работы является несомненной и заключается в том, что автором впервые проведена комплексная оценка ремоделирования сосудистого русла на всех его уровнях (магистральные артерии, артериолы, капилляры) у пациентов с впервые выявленными лимфомами, стратифицированных по исходному кардиоваскулотоксическому риску согласно шкале HFA-ICOS. В работе получены нижеперечисленные новые научные данные:

Впервые доказано, что у всех пациентов с впервые выявленными лимфомами, независимо от исходного сердечно-сосудистого статуса, уже до начала специфической терапии имеются признаки дисфункции эндотелия, подтвержденные повышением уровня эндотелина-1 (ЕТ-1) выше референсных

значений, а также структурно-функциональными нарушениями по данным фотоплетизмографии (снижение индекса окклюзии IO и сдвига фаз PS) и видеокапилляроскопии (снижение плотности капиллярной сети). При этом у пациентов с высоким/очень высоким риском эти изменения были более выражены ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что проведение 3-4 курсов антрациклин-содержащей полихимиотерапии приводит к прогрессированию сосудистого ремоделирования. Выявлен ключевой феномен: наибольшая негативная динамика структурно-функциональных параметров (увеличение индекса жесткости aSI на 12,64%, индекса отражения RI на 13,82%, снижение IO на 11,76%, PS на 26,7%, плотности капиллярной сети в покое ПКСп на 6,25%) наблюдается не в группе высокого, а в группе низкого/промежуточного риска. Автором убедительно показано, что это связано с двумя факторами: отсутствием у данных пациентов кардиопротективной терапии (иАПФ/БРА,  $\beta$ -блокаторы, статины) и получением ими более высокой кумулятивной дозы антрациклинов.

Впервые на когорте пациентов с лимфомами доказана высокая информативность биомаркера эндотелина-1 (ЕТ-1) для оценки прогрессирования дисфункции эндотелия. Установлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем ЕТ-1 и кумулятивной дозой антрациклина ( $r=0,642$ ;  $p=0,001$ ), а также обратные корреляционные связи ЕТ-1 с функциональными показателями сосудов (PS, IO, ПКВ).

Научно обосновано и статистически подтверждено пороговое значение уровня ЕТ-1 ( $\geq 4,98$  пг/мл), которое с высокой чувствительностью (76,5% и 75%) и специфичностью (75% и 77,8%) позволяет прогнозировать риск прогрессирования дисфункции эндотелия на уровне как крупных сосудов (по снижению PS), так и артериол (по снижению IO) у пациентов с низким и промежуточным кардиоваскулотоксическим риском.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость работы заключается в существенном расширении представлений о патогенезе васкулотоксичности, индуцированной антрациклин-содержащей полихимиотерапией. Автором на клиническом материале подтверждено, что дисфункция эндотелия является универсальным звеном, связывающим онкологический процесс, противоопухолевое лечение и развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с лимфомами. Показано, что антрациклины вызывают системное поражение сосудистого русла, проявляющееся увеличением жесткости магистральных артерий, нарушением тонуса артериол и ухудшением микроциркуляции. Выявленные корреляционные связи между маркерами воспаления и сосудистыми параметрами, а также между эндотелином-1 и функциональными показателями (PS, IO, ПКВ) углубляют понимание молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции.

Практическая значимость работы определяется разработкой конкретных рекомендаций для клинической практики. Обоснована целесообразность включения неинвазивных методов – пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии – в алгоритм обследования пациентов с лимфомами для раннего выявления субклинической васкулотоксичности. Предложен новый подход к прогнозированию риска прогрессирования сосудистых нарушений на основе определения базального уровня эндотелина-1: пороговое значение  $\geq 4,98$  пг/мл позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выделить пациентов с низким и промежуточным риском, требующих более пристального наблюдения. Особого внимания заслуживает вывод о необходимости рассмотрения вопроса о превентивном назначении кардиопротективной терапии (ингибиторы АПФ/БРА II,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины) пациентам с исходно низким и промежуточным кардиоваскулотоксическим риском. Как показало исследование, именно в этой группе на фоне полихимиотерапии наблюдается наиболее выраженное

ухудшение сосудистых параметров, и своевременная коррекция может замедлить прогрессирование сосудистого ремоделирования.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором самостоятельно обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования. Каримов Р.Р. лично провел скрининг 95 пациентов и отобрал 50 из них в соответствии с критериями включения и невключения. Автор выполнял клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами. Все инструментальные исследования – пальцевая фотоплетизмография на аппарате «Ангиоскан-01» и компьютерная видеокапилляроскопия на приборе «Капилляроскан-1» – выполнены автором лично. Им создана электронная база данных, проведена статистическая обработка с применением современных методов анализа. Интерпретация результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены диссертантом самостоятельно. По теме диссертации автором опубликовано 12 научных работ, в которых отражены основные результаты исследования. Текст диссертации написан лично автором, что подтверждает его достаточный вклад и соответствие работы требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования**

Результаты диссертационного исследования Каримова Р.Р. используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского при обучении студентов, ординаторов и аспирантов, а также в клинической практике гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы исследования могут использоваться в образовательной деятельности кафедр вузов при подготовке специалистов по направлениям

«кардиология» и «гематология», а также в рамках программ дополнительного и послевузовского профессионального образования – для лекций, практических занятий и разработки учебно-методических материалов. Результаты диссертации и разработанные на их основе практические рекомендации могут применяться в лечебно-профилактических учреждениях, как на уровне первичной медицинской помощи, так и в специализированных клиниках, при диагностике лимфопролиферативных заболеваний и назначении полихимиотерапии.

### **Количество печатных работ**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 иная статья по теме диссертационного исследования, а также 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, из которых 2 представлены на зарубежных конференциях.

### **Структура и содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и имеет классическую структуру, соответствующую требованиям к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложение. Текст иллюстрирован 20 рисунками и 31 таблицей, обеспечивающими наглядное представление результатов.

**Введение** содержит обоснование актуальности темы, формулирование цели и задач, характеристику научной новизны и практической значимости, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и внедрении результатов. Раздел логично структурирован и убедительно обосновывает необходимость проведения исследования.

**Глава 1 «Обзор литературы»** представляет современный и всесторонний анализ кардиоваскулотоксических эффектов полихимиотерапии, включая эпидемиологию лимфопролиферативных заболеваний и применяемые протоколы лечения. Рассмотрены механизмы кардиотоксичности и васкулотоксичности антрациклинов, методы оценки структурно-функционального состояния сосудов, подходы к стратификации риска и профилактике осложнений. Обзор основан на критическом анализе литературы и обосновывает актуальность проведения данного исследования.

**Глава 2 «Материалы и методы исследования»** содержит характеристику материалов и методов исследования. Описан дизайн работы, критерии включения и невключения пациентов, а также клиническая характеристика 50 пациентов с впервые выявленными лимфомами, разделённых по исходному кардиоваскулотоксическому риску (шкала NFA-ICOS). Подробно представлены методы обследования: стандартные лабораторно-инструментальные и специфические – пальцевая фотоплетизмография («Ангиоскан-01»), компьютерная видеокапилляроскопия («Капилляроскан-1») и иммуноферментный анализ уровней эндотелина-1, sVCAM-1 и VEGF. Описаны подходы к статистической обработке данных, включая ROC-анализ с определением пороговых значений. Глава отличается высоким методологическим уровнем.

**Глава 3 «Результаты собственного исследования»** посвящена результатам собственных исследований. В ней представлен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных у пациентов обеих групп до начала полихимиотерапии, проанализирована динамика изучаемых показателей после 3-4 курсов лечения, проведен корреляционный анализ между клинико-демографическими характеристиками, лабораторными показателями и структурно-функциональными параметрами сосудов. Особый интерес представляет оценка зависимости динамики сосудистых параметров и уровня эндотелина-1 от кумулятивной дозы антрациклинов, а также определение прогностической значимости исходного уровня эндотелина-1 с

помощью ROC-анализа и установление порогового значения ( $\geq 4,98$  пг/мл). Все данные подкреплены статистическими показателями и наглядно представлены в таблицах и графиках, что обеспечивает наглядность и убедительность представленных результатов.

**Глава 4 «Обсуждение результатов»** содержит обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данными современной отечественной и зарубежной литературы. Автором проанализированы возможные механизмы выявленных изменений, обсуждены причины более выраженной негативной динамики сосудистых параметров в группе низкого и промежуточного риска, а также обоснована роль эндотелина-1 как раннего маркера васкулотоксичности. Глава демонстрирует способность автора к критическому анализу и научной интерпретации данных: результаты обсуждаются, ограничения исследования отмечены, а направления дальнейших исследований обоснованы.

**Заключение** представляет краткое резюме основных результатов с акцентом на их научную новизну и практическую значимость.

**Выводы** (5 пунктов) конкретны, четко сформулированы, логически вытекают из результатов и полностью соответствуют поставленным задачам. Каждый вывод подкреплен статистически значимыми данными.

**Практические рекомендации** (3 пункта) обоснованы результатами исследования, конкретны и реализуемы в клинической практике.

Диссертация представляет собой завершенное самостоятельное научное исследование, в котором последовательно решены все поставленные задачи, получены новые научные данные теоретической и практической значимости, сформулированы обоснованные выводы и даны конкретные практические рекомендации. Работа отличается внутренней логикой и последовательностью изложения материала, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и готова к защите.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Каримова Р.Р. характеризуется высокой актуальностью, научной новизной и четким дизайном исследования. К несомненным достоинствам относятся современный методологический уровень с использованием пальцевой фотоплетизмографии, компьютерной видеокапилляроскопии и иммуноферментного анализа, а также комплексный подход к оценке сосудистого русла на всех уровнях, что определяет ее высокую практическую значимость. Использован широкий спектр современных методов статистического анализа (корреляционный, регрессионный, ROC-анализ).

Наряду с достоинствами, можно высказать ряд замечаний, которые носят рекомендательный характер и не снижают общей ценности работы. Период наблюдения ограничен тремя-четырьмя курсами полихимиотерапии, что не позволяет оценить отдаленные последствия выявленных сосудистых изменений. Объем выборки, хотя и является статистически обоснованным, может рассматриваться как относительно небольшой для окончательных выводов, что требует продолжения исследований на более крупных когортах пациентов.

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Каримова Рамзулло Рахимовича на тему «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – изучение механизмов структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне антрациклин-содержащей химиотерапии и разработка методов ранней диагностики и профилактики васкулотоксических осложнений, имеющей

существенное значение для кардиологии и кардиоонкологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Каримов Рамзулло Рахимович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

Настоящий отзыв на диссертационную работу Каримова Рамзулло Рахимовича на тему «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» обсужден и утвержден на заседании научной группы кардиоонкологии, отделения кардиологии и медицинской реабилитации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол №4, от 19 февраля 2026 года).

Заведующая отделением кардиологии  
и медицинской реабилитации  
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ  
«НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
д.м.н.

В.И. Потиевская

Подпись д.м.н. Потиевской В.И. «заверяю»:

Ученый секретарь  
ФГБУ  
«НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
к.б.н.

Е.П. Жарова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, Телефон: +7 (495) 945-80-20, Электронная почта: mail@nmicr.ru*