

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов

« 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания научно-практической конференции кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Каримов Рамзулло Рахимович, 1996 года рождения, гражданство Республика Таджикистан, окончил государственное высшее учебное заведение «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» в 2020 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислен в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.20. Кардиология. Отчислен из аспирантуры в 2025 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2163/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время не трудоустроен.

Научный руководитель:

Ильгисонис Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Каримова Р.Р. на тему «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология выполнена на высоком методическом уровне и представляет собой законченное комплексное исследование, в рамках которого автор подробно рассмотрел различные аспекты изучаемой проблемы. Исследование посвящено решению важной клинической проблемы – изучению влияния режимов

полихимиотерапии, включающих антрациклиновые антибиотики, на сосудистое ремоделирование у пациентов с впервые диагностированными лимфомами и разным исходным кардиоваскулотоксическим риском. Диссертация охватывает вопросы поставленных научных задач и соответствует требованию внутреннего единства, что подтверждается реализацией последовательного плана исследования и взаимосвязи результатов и выводов. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование Каримова Рамзулло Рахимовича посвящено изучению одной из актуальных проблем кардиоонкологии – влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов. Согласно эпидемиологическим данным, лимфопролиферативные заболевания в структуре онкогематологических заболеваний занимают лидирующую позицию. В последние десятилетия, благодаря современным протоколам комплексной программной химиотерапии, отмечено значительное сокращение смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности с лимфопролиферативными заболеваниями.

Однако использование химиопрепаратов может приводить к появлению побочных эффектов, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. Антрациклиновые антибиотики – самые часто используемые препараты в большинстве протоколов по лечению лимфом и одни из самых всесторонне изученных кардиотоксичных препаратов. Тем не менее, влияние данной группы препаратов на сосудистую систему организма, а также вклад в развитие сосудистой токсичности до сих пор исследованы недостаточно. Одним из потенциальных патогенетических механизмов в развитии васкулотоксичности является дисфункция эндотелия. Установлено, что дисфункция эндотелия играет ключевую роль в формировании сердечно-сосудистых патологий.

Таким образом, в рамках исследования оказалось целесообразным провести комплексную оценку исходных данных, полученных с применением

инструментальных методов (таких как пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи пальца), а также лабораторных методов диагностики дисфункции эндотелия. Дополнительно оценивалась динамика указанных показателей в процессе проведения антрациклин-содержащих курсов полихимиотерапии. Понимание механизмов реализации, поиск новых прогностических лабораторно-инструментальных маркеров ремоделирования сосудов, а также своевременная превентивная терапия, позволяют увеличить продолжительность жизни и улучшить её качество у пациентов с лимфомами после проведения антрациклин-содержащих курсов полихимиотерапии.

В связи с вышеизложенным, актуальность диссертационной работы Каримова Р.Р., посвящённой выявлению нарушений функции эндотелия как начальному этапу ремоделирования сосудов у пациентов с лимфомами на фоне антрациклин-содержащих режимов химиотерапии, не вызывает сомнений.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личное участие Каримова Рамзулло Рахимовича носило определяющий характер на всех этапах выполнения научно-исследовательской работы, обеспечивая её методологическую преемственность, логическую целостность и высокое научное качество. Автор самостоятельно сформулировал исследовательскую гипотезу о влиянии антрациклинсодержащей химиотерапии на процессы сосудистого ремоделирования у пациентов с лимфомами и различным уровнем кардиоваскулотоксического риска. Им определены цели и задачи исследования, согласованные с актуальными направлениями современной кардиоонкологии и выявленными противоречиями в имеющихся научных данных. Существенный вклад Каримова Р.Р. заключался в обосновании объекта и предмета исследования, формулировании основных положений диссертации, а также в разработке критериев включения, невключения и исключения пациентов для формирования когорты наблюдения. Автор лично провёл отбор 50 пациентов, организовал их комплексное клинико-

инструментальное обследование и самостоятельно применял неинвазивные методы оценки состояния сосудистой системы, включая пальцевую фотоплетизмографию и компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа и кожи пальцев. Непосредственное участие Каримова Р.Р. на всех стадиях исследования обеспечило стандартизацию методик, воспроизводимость результатов и достоверность полученных данных.

В рамках информационно-аналитического этапа соискатель самостоятельно осуществил поиск, систематизацию и критический анализ отечественных и зарубежных научных источников, сформировал базу данных и выполнил статистическую обработку результатов с применением валидных методов. Автор обеспечил междисциплинарную интеграцию полученных данных и представил их научно аргументированную интерпретацию.

На заключительном этапе работы автором осуществлены формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов для публикаций и оформление диссертации, что подтверждает его определяющий вклад в реализацию исследования и высокий уровень профессиональной компетенции.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Полученные результаты достоверны и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Они основываются на достаточном объеме клинического материала (50 пациентов с лимфомами). В соответствии с протоколом исследования, всем пациентам в установленные сроки (до начала и после 3-4 курсов полихимиотерапии) были проведены как стандартные, так и специфические лабораторные анализы (определение уровня эндотелина-1 (ЕТ-1), растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа (sVCAM-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также инструментальные обследования (пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи пальца).

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на полученных в процессе исследования фактических

данных, для которых использовались адекватные и современные методы статистической обработки информации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В представленной диссертационной работе проведена комплексная оценка влияния антрациклин-содержащих курсов полихимиотерапии на сосудистое ремоделирование на различных уровнях сосудистого русла, включая микроциркуляторное русло, у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском. Оценка выполнялась путём определения уровня сывороточных биомаркеров дисфункции эндотелия (ET-1, sVCAM-1, VEGF) и проведения неинвазивных инструментальных методов обследования (пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи пальца).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что у всех пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском исходно отмечается дисфункция эндотелия на всех уровнях сосудистого русла. Данное явление обусловлено воздействием основного заболевания, наличием сердечно-сосудистых факторов риска, а также активным провоспалительным статусом. Изменения у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулотоксическим риском выражены в большей степени, что свидетельствует о значительном влиянии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на исходное состояние сосудистой системы.

После прохождения 3-4 курсов антрациклин-содержащей химиотерапии (примерно 3 месяца) по данным инструментальных методов обследования было зарегистрировано прогрессирование дисфункции эндотелия и повышение жесткости артериальной стенки. Наиболее значительные изменения отмечены у пациентов группы низкого и промежуточного кардиоваскулотоксического риска. Прогрессирование дисфункции эндотелия у пациентов данной группы также подтверждено лабораторными данными, свидетельствующими о статистически значимом повышении уровня ET-1. Более выраженные изменения у пациентов группы низкого и промежуточного

кардиоваскулотоксического риска могут быть обусловлены отсутствием кардиопротекторной терапии и применением более высоких суммарных доз антрациклиновых антибиотиков.

Выявлено достоверное влияние кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков на развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия согласно изменениям уровня ET-1 и структурно-функциональных параметров сосудов по данным фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии. Установлена прогностическая значимость исходного уровня ET-1 как предиктора прогрессирования дисфункции эндотелия у пациентов группы низкого и промежуточного кардиоваскулотоксического риска.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты проведенного исследования позволяют расширить представления о механизмах реализации васкулотоксического действия антрациклин-содержащих курсов полихимиотерапии у пациентов с лимфомами. В ходе исследования показано, что неинвазивная инструментальная оценка структурно-функционального состояния крупных сосудов и микроциркуляции в сочетании с количественным определением уровня биомаркера ET-1 может быть рекомендована к использованию для ранней диагностики поражения эндотелия и мониторинга бессимптомной васкулотоксичности у пациентов с лимфомами на фоне получения антрациклин-содержащих режимов химиотерапии. Полученные данные могут способствовать совершенствованию стратификации исходного кардиоваскулотоксического риска, обеспечению ранней диагностики сосудистых поражений и своевременному назначению кардиопротекторной терапии у пациентов с лимфомами, которым запланировано проведение антрациклин-содержащих курсов полихимиотерапии. Это, в свою очередь, позволит снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни у данных пациентов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что в них поставлена и решена научная проблема более глубокого понимания механизмов ремоделирования сосудов у пациентов с лимфомами – как до, так и после проведения антрациклин-содержащих курсов химиотерапии. Это может способствовать более точной стратификации риска развития кардиоваскулотоксичности и стандартизации алгоритмов её ранней диагностики. Полученные данные могут быть применены в рутинной клинической практике. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и другими злокачественными новообразованиями, улучшению качества их жизни и окажет положительное влияние на социально-экономический прогноз в целом. Результаты настоящей работы формируют предпосылки для дальнейших исследований механизмов воздействия химиотерапевтических препаратов на сердечно-сосудистую систему и для разработки стратегии профилактики кардиоваскулотоксичности среди онкологических больных.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Каримова Рамзулло Рахимовича на тему «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» внедрены в лечебный процесс отделения гематологии Клиники госпитальной терапии имени А.А. Остроумова Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 522 от 02.12.2024), а также внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «Госпитальная терапия», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело (акт № 534 от 02.12.2024).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» (исполнитель – Каримов Рамзулло Рахимович). Выписка из протокола № 06-24 очередного заседания Локального этического комитета от 14.03.2024.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Каримова Рамзулло Рахимовича «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» соответствует Паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, пунктам направлений исследований 5, 13, 17, 18: пункт 5 «Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертензия», пункт 13 «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией», пункт 17 «Поражения сердечно-сосудистой системы, связанные с применением лекарств, диагностика, первичная и вторичная профилактика, лечение», пункт 18 «Патология сердца и сосудов у больных с несердечно-сосудистыми заболеваниями».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 1 иная публикация по результатам исследования; 8 публикаций в сборниках

материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Изучение исходного васкулотоксического риска у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до начала проведения полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, Е. Ю. Салахеева, Д. А. Буданова [и др.] // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102. – № 1. – С. 48-56.

2) Каримов, Р. Р. Влияние антрациклин-содержащей полихимиотерапии на динамику уровня биомаркеров дисфункции эндотелия, показателей липидного профиля у пациентов с лимфомами / Р. Р. Каримов, И. С. Ильгисонис, Ю. Н. Беленков // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2025. – Т. 27. – № 8. – С. 53-61.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus:

1) Изменения липидного профиля, структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с лимфомами и сердечно-сосудистыми токсическими рисками при проведении химиотерапии / Р. Р. Каримов, О. В. Бочкарникова, Д. А. Буданова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27. – № 10. – С. 117-124.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Васкулотоксичность антрациклиновых антибиотиков: современное состояние проблемы / Р. Р. Каримов, О. В. Бочкарникова, Н. В. Хабарова [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – № 4 (39). – С. 39-48.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Влияние уровня ферритина на морфофункциональные параметры левого предсердия у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, Е. Ю. Салахеева,

С. А. Цацурова, Н. И. Каневский, С. А. Карданова, А. А. Щендрыгина, И. С. Ильгисонис // Сборник научных трудов XII Международного форума кардиологов и терапевтов / Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». — Москва, 2023. — С. 36-37.

2) Ассоциация уровня С-реактивного белка и структурно-функционального состояния сосудов у больных лимфопролиферативными заболеваниями до проведения полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, Е. Ю. Салахеева, О. Н. Антюфеева, Д. А. Буданова, И. С. Ильгисонис, Ю. Н. Беленков // Сборник тезисов постерной сессии XX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» / Российское общество онкогематологов ; ООО «ТС Онколоджи». — Москва, 2023. — С. 30-31.

3) Взаимосвязь уровня ферритина с морфофункциональными параметрами сосудистого русла у больных с лимфомами на фоне 3 курсов полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, Д. А. Буданова, О. В. Бочкарникова, Ю. Н. Беленков, И. С. Ильгисонис // Сборник тезисов XII Евразийского конгресса кардиологов / ООО «ИнтерМедсервис». — Москва, 2024. — С. 11.

4) Влияние исходного кардиоваскулотоксического риска на степень изменений структурно-функционального состояния сосудов и параметров липидного профиля у пациентов с лимфомами на фоне проведения полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, Е. Ю. Салахеева, Д. А. Буданова, Ю. Н. Беленков, И. С. Ильгисонис // Кардиологический вестник. — 2024. — Т. 19. — № 2-2. — С. 160.

5) Proinflammatory status, vascular wall morphofunctional state and relative associations in patients with lymphomas before chemotherapy / R. B. Alieva, Kh. G. Fozilov, Yu. N. Belenkov, N. V. Khabarova, I. S. Ilgisonis, R. R. Karimov // European Journal of Heart Failure. — 2024. — Vol. 26. — Suppl. S2. — P. 325.

6) Взаимосвязь уровня лактатдегидрогеназы с параметрами структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, Е. Ю. Салахеева,

О. Н. Антюфеева, О. В. Бочкарникова, Ю. Н. Беленков, И. С. Ильгисонис // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29. — № 8S. — С. 169.

7) Изучение динамики концентрации эндотелина-1 и его взаимосвязи со структурно-функциональными параметрами сосудов у пациентов с лимфомами на фоне полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, П. А. Маркин, С. А. Апполонова, О. В. Бочкарникова, Ю. Н. Беленков, И. С. Ильгисонис // Сборник тезисов постерной сессии XXI Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» / Российское общество онкогематологов ; ООО «ТС Онколоджи». — Москва, 2024. — С. 25.

8) Evaluation of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) level changes in patients with lymphoproliferative diseases during antitumor therapy / R. B. Alieva, Kh. G. Fozilov, Yu. N. Belenkov, N. V. Khabarova, I. S. Ilgisonis, R. R. Karimov // European Journal of Heart Failure. — 2025. — Vol. 27. — Suppl. S2. — P. 499-500.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Ассоциация уровня С-реактивного белка и структурно-функционального состояния сосудов у больных лимфопролиферативными заболеваниями до проведения полихимиотерапии / XX Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 16-18 октября 2023 г.).

2) Взаимосвязь уровня ферритина с морфофункциональными параметрами сосудистого русла у больных с лимфомами на фоне 3 курсов полихимиотерапии / XII Евразийский конгресс кардиологов (онлайн трансляция, 15-16 мая 2024 г.).

3) Proinflammatory status, vascular wall morphofunctional state and relative associations in patients with lymphomas before chemotherapy / ESC Heart Failure Congress 2024 (Portugal, Lisbon, 11-14 May 2024).

4) Взаимосвязь уровня лактатдегидрогеназы с параметрами структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с лимфопролиферативными

заболеваниями на фоне полихимиотерапии / Российский национальный конгресс кардиологов 2024 (Санкт-Петербург, 26-28 сентября 2024 г.).

5) Изучение динамики концентрации эндотелина-1 и его взаимосвязи со структурно-функциональными параметрами сосудов у пациентов с лимфомами на фоне полихимиотерапии / XXI Российская конференция с международным участием: Злокачественные лимфомы (Москва, 28-30 октября 2024 г.).

6) Evaluation of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) level changes in patients with lymphoproliferative diseases during antitumor therapy / ESC Heart Failure Congress 2025 (Serbia, Belgrade, 17-20 May 2025).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Каримова Рамзулло Рахимовича «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

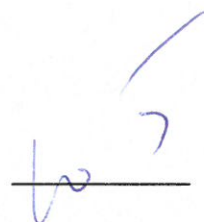
Заключение принято на заседании научно-практической конференции кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел.,
«воздержалось» – 0 чел., протокол № 5 от 22 сентября 2025 г.

Председательствующий на заседании

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
госпитальной терапии № 1
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Ю.Н. Беленков