

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Василия Владимировича о диссертационной работе Сивака Константина Владимировича «Экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология

Диссертационная работа Сивака Константина Владимировича посвящена актуальной проблеме – экспериментальному обоснованию новых подходов к диагностике нефропатий токсического генеза и расширения возможностей антидотной и детоксикационной терапии.

Актуальность темы подтверждается ростом числа экзогенных отравлений системными ядами, лекарственными средствами, природными нефротоксинами, веществами, вызывающими рабдомиолиз, которые могут обуславливать развитие ренального фенотипа острого повреждения почек (ОПП) – наиболее типичного варианта токсической нефропатии в Российской Федерации и в мире. Нарушение детоксицирующих функций почек при ОПП токсического генеза является жизнеугрожающим состоянием, обуславливает высокий риск летального исхода и требует незамедлительной терапии.

Известно, что диагностика ОПП основывается на совокупности клинических признаков и результатов лабораторных исследований, а анализ динамики экскреции биологических маркеров нефротоксичности имеет существенный потенциал для разработки новых методов диагностики ОПП, недостижимый с помощью рутинных тестов. Канальцевую дисфункцию можно распознать по повышенной экскреции белка, наличию цилиндров и эпителиальных клеток, гематурии и лейкоцитурии. Однако работ, оценивающих кинетику выделения маркеров с мочой для диагностики и прогноза течения нефропатий токсического генеза, в научной литературе

Вх. № 36

«10» сентября 2022 г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

Диссертационный совет

представлено недостаточно. Проблема диагностики ОПП токсического генеза и использования нефропротекторов входит в стратегическое направление современной неотложной медицины: профилактики и терапии ОПП, при этом окончательно не решена.

Для решения этой проблемы автором проведен анализ современного состояния области исследований. Автор показал, что единые критерии оценки степени и характера повреждений почек различными по месту действия нефротоксинами не разработаны, недостаточно известны особенности механизмов повреждения нефрона и предикторы, как начального повреждения почек, так и потенциальной тяжести последствий интоксикации. Пробелы в этой области знаний не позволяют оптимизировать профилактику, неотложную и реабилитационную терапию токсических нефропатий, а многофакторный характер этиологии, патогенеза ОПП и функциональная неоднородность различных сегментов нефрона препятствуют достижению клинических успехов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов. Достоверность научных положений и выводов определяется большим объемом экспериментальных данных и правильно подобранной методологии. Методология диссертационного исследования включала: постановку научной проблемы, определение этапов научно-исследовательской работы; поиск, накопление и анализ научной информации; методики и планирование экспериментов; обработку результатов экспериментов; анализ полученных результатов и их теоретическую и практическую значимость. Были применены следующие подходы: моделирование ОПП токсического генеза с применением клинико-биохимических, токсикологических, патоморфологических, биоинформатических и статистических методов; разработка новых подходов к антидотной и детоксицирующей терапии токсических нефропатий с применением перитонеального диализа, коррекции метаболического ацидоза

с высокой анионной разницей, нефропротекторов синтетического и природного происхождения.

Автор исследовал на экспериментальных моделях отравлений различными по химической структуре токсикантами биохимические показатели мочи, крови и ткани почек лабораторных животных; изучил динамику изменений почечно-специфичных биомаркеров при экспериментальной нефропатии токсического генеза и оценил их прогностическую значимость. Автором проведено изучение профиля нарушений почечных функций и морфологических изменений при нефропатиях токсического генеза; выявлено наличие взаимосвязи показателей ОПП токсического генеза в моче со степенью морфологических изменений ткани почек. Экспериментально апробирован алгоритм диагностики нефропатий токсического генеза с использованием показателей острого повреждения почек в биожидкостях крови и моче. Сивак К.В. экспериментально доказал антидотные свойства гидрокарбоната натрия в составе раствора для перитонеального диализа при отравлении ураном, детоксицирующие свойства димефосфона при отравлении этиленгликолем и нефропротекторную активность конфумина и ряда фитопрепаратов на моделях нефропатий токсического генеза *in vivo*.

Цель исследования сформулирована четко и согласуется с названием диссертации. Задачи исследования соответствуют цели. Работа посвящена двум основным направлениям – совершенствованию диагностики ОПП токсического генеза и экспериментальной терапии токсической нефропатии, которые получили отражение в соответствующих научных положениях и выводах, имеющих важное значение для теоретической и клинической токсикологии.

Научная новизна диссертационного исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций. Безусловная новизна диссертационного исследования Сивака К.В. продемонстрирована в методе диагностики токсических нефропатий на основе кинетического подхода

измерения уровня биомаркеров тканевого полипептидного антигена, липокалина-2, молекулы-1 повреждения почки, ретинол-связывающего белка, моноцитарного хемотаксического белка-1, трансформирующего ростового фактора бета в моче. Этот подход позволил установить последовательность патологических процессов в ткани почек при воздействии типовых нефротоксичных веществ (тяжелых металлов, ядов грибов и лекарственных препаратов) в динамике с 1 по 7 сутки отравления. Доказана связь уровней тканевого полипептидного антигена и молекулы-1 повреждения почки в моче с долей клеток проксимальных канальцев почек, погибающих по механизму апоптоза и некроза при токсической нефропатии.

Автором впервые предложен способ повышения эффективности перитонеального диализа с использованием в составе диализирующего раствора гидрокарбоната натрия при остром отравлении соединениями урана, увеличивающего перитонеальный клиренс токсиканта и выживаемость животных. Установлено, что димефосфон при введении в токсикогенную фазу острой интоксикации этиленгликолем в значительной степени предотвращает развитие метаболического ацидоза с высокой анионной разницей и снижает осмотический некроз нефротелия проксимальных канальцев. Доказана нефропротекторная активность конфумина при токсическом и ишемическом остром повреждении почек, препаратов хофитол, нефрозолит, канефрон Н и композиции экстрактов золотарника, репешка и череды на экспериментальных моделях токсических нефропатий – как средств для профилактики перехода ОПП в хроническую болезнь почек (ХБП) и ограничения нефрофиброза. Применение данных средств имеет существенный потенциал перепрограммирования процессов регенерации по пути фиброзирования ткани почек и уменьшать или замедлять переход ОПП в ХБП.

Сформулированные Сиваком К.В. подходы к диагностике с использованием передовых методик молекулярно-биологического, гистопатологического, ROC- и статистического анализа, а также

фармакотерапии токсических нефропатий, отраженные в выводах и рекомендациях диссертационной работы, отличаются существенной научной новизной.

Полнота изложения основных материалов диссертации. Автором исследование проводилось за существенный период времени – с 2007 по 2022 годы. По итогам исследования опубликованы 42 научные работы, из них 26 статей из которых 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК; получено 2 патента на изобретения – способ моделирования патологии и фармакологической защиты ткани почек; изданы 1 методические рекомендации для врачей «Оценка возможности развития последствий острого и пролонгированного воздействия ураном»; опубликованы 2 монографии. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 1 зарубежной и 18 отечественных научных конференциях, в том числе, с международным участием.

Значимость для науки и практики. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и научное значение. Автором обоснованы новые подходы к диагностике ОПП токсического генеза, с помощью определения изменений концентраций биомаркеров нефротоксичности в кров и моче получены новые представления о патогенезе нефротоксического ОПП и его исхода. Экспериментальные доказательства перспективности фармакопрофилактики и терапии ОПП, полученные автором, имеют чрезвычайно важное социально-экономическое значение, которое будет способствовать совершенствованию медицинских технологий в здравоохранении и сокращению потерь от нетрудоспособности населения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации. Диссертация написана в классическом стиле и представлена разделами: введение, основная часть, включающая обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы с результатами собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и

условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 282 страницах машинописного текста. Включает 40 таблиц, 63 рисунка. Список цитируемой литературы включает 619 источников, из них 79 отечественных.

Структура введения и 1-ой главы литературного обзора написаны достаточно подробно и четко. В разделах 1-ой главы отражены этиология, эпидемиология, патогенез токсических нефропатий при острых экзогенных отравлениях, методы изучения нефротоксичности и терапии, заместительной почечной терапии. Первая глава заканчивается заключением.

Во 2-ой главе представлены подробным образом описанные материалы и методы исследований. Избыточная детализация материалов данной главы работы обусловлена названием диссертации в части обоснования новых подходов к диагностике, что даёт полноту представления о современных методах клинико-лабораторных, функциональных, молекулярно-биологических, гистопатологических, статистических методах в изучении нефротоксичности, а также фармакотерапии и её гибридного варианта с перитонеальным диализом за счет включения антидота урана в состав диализирующего раствора. Все методы исследования являются современными и применяются в мировой научной практике.

В 3-ей главе приведены результаты и доказательства перспективности кинетического подхода для диагностики нефротоксического ОПП: представлено экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике токсических нефропатий, включающие разработку новых критериев оценки развития нефропатологии, функциональные и морфологические изменения в диагностике токсических нефропатий.

В главе 4 представлено экспериментальное обоснование патогенетической фармакотерапии токсических нефропатий на основании скрининга перспективных средств терапии *in vitro*, изучения антидотных свойств гидрокарбоната натрия в составе раствора для перитонеального диализа, изучение детоксицирующих свойств димефосфона, эффективности фумарата натрия и фитопрепаратов при токсических нефропатиях *in vivo*.

В 5-ой главе проведено обобщение полученных результатов в форме обсуждения.

Представлено заключение, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам.

Список литературных источников оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и ВАК, состоит из 619 источников, из которых 79 отечественных работ.

Правильное решение поставленных задач, а также обоснованность выводов позволяют считать диссертационную работу Сивака К.В. завершённой.

Содержание автореферата. Автореферат диссертационной работы оформлен в соответствии с ГОСТ и требованиями ВАК, полностью отражает основное содержание диссертации, иллюстрирован 9 таблицами и 13 рисунками, изложен на 48 страницах машинописного текста.

Принципиальных замечаний по структуре и оформлению диссертации и автореферата нет.

Вопросы:

1. Какие преимущества 15% раствора фумарата натрия позволяют объяснить его высокую эффективность в предотвращении ишемическо-реперфузионных и нефротоксических повреждений ткани почек?
2. За счет каких действующих веществ изученные растительные препараты могут оказывать влияние на процессы перехода ОПП в хроническую болезнь почек и по какому механизму?

Заключение.

Диссертационная работа Константина Владимировича Сивака на тему «Экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является законченным научно-квалификационным

исследованием, в котором на основании оценки актуальности проблемы, качества выполнения исследования, методов, примененных для решения поставленных задач, объема исследований, возможности практического применения результатов научной работы содержится решение актуальной для токсикологии проблемы – экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», принятого Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.3.4. Токсикология.

Официальный оппонент доктор медицинских наук (специальность 3.3.4. Токсикология), профессор кафедры скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный токсиколог Ленинградской области; тел.: +7 -921-926-27-92; e-mail: sobaka_liza@mail.ru

В.В. Афанасьев

Афанасьев Василий Владимирович

05 октября 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.В. Афанасьева заверяю

Ученый секретарь Университета *Афанасьев С.А.*

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41
Факс: (812) 303-50-35 Интернет-сайт: www.szgmu.ru e-mail: rectorat@szgmu.ru



05 октября 2022 г.