

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Софронова Генриха Александровича 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

Актуальность темы исследования

Существует несколько объективных причин безусловной актуальности темы диссертационного исследования К.В. Сивака.

Прежде всего, высокая частота непреднамеренных и преднамеренных острых экзогенных отравлений, в том числе отравлений токсикантами, прямо либо опосредованно вызывающими острое повреждение почек (ОПП). Нефротоксиканты составляют обширную группу химических веществ (токсичные металлы, хлорорганические растворители, уксусная кислота, этиленгликоль и др.), яды природного происхождения (яды змей, токсины грибов, колхицин и др.), некоторые лекарственные средства, обладающие нефротоксическим потенциалом (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные средства, химиопрепараты и др.), а также вещества, вызывающие рабдомиолиз. Тяжелые отравления нефротоксикантами отличаются высокой смертностью пострадавших (30 – 40%) и формированием у пациентов хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей длительной дорогостоящей терапии и приводящей к инвалидизации больных.

Структурное разнообразие нефротоксикантов в случаях их воздействия на организм человека реализуется

Вх. № 35
«10» октября 2022 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

патофизиологических механизмов формирования токсического процесса. Именно поэтому идентификация токсиканта и диагностика характера повреждения почек имеют критическое значение для выбора эффективной терапии.

Несомненно, научное обоснование и экспериментальная верификация новых подходов к диагностике токсических нефропатий и к выбору персонализированной терапии пострадавших, чему и посвящено диссертационное исследование К.В. Сивака, является актуальной проблемой современной токсикологии, имеющей важное социально-экономическое значение.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Обоснованность и достоверность сформированных в диссертации научных положений и выводов определяется большим объемом экспериментальных данных, полученных посредством адекватных цели и задачам исследования методов, их всесторонним анализом, в том числе, статистическим с использованием элементов биоинформатики.

Токсический процесс моделировался автором на крысах и мышах; в экспериментах *in vitro* использовались модельные культуры клеток почечного эпителия животных. В качестве токсикантов отобраны 23 типовых нефротоксикантов и лекарственных препаратов с нефротоксическим действием. В исследовании применялись токсикологические, физико-химические, клинико-лабораторные, физиологические, молекулярно-биологические, биохимические, фармакологические, цитологические, патологоанатомические и гистологические методы. Кроме того, использовались методы экспериментальной терапии. Как уже упоминалось, полученные данные подвергались математико-статистическому анализу.

Совокупность четкого замысла исследования, конструктивного дизайна, высокого научно-технического уровня выполнения работы,

позволила автору получить достаточный объем нового фактического материала относительно патогенеза токсических нефропатий, перспективных направлений диагностики и лечения, сформировать научные положения и выводы, имеющие существенные значения для теоретической и клинической токсикологии.

Упомяну лишь некоторые наиболее важные, на мой взгляд, полученные автором результаты. Дано определение нефротоксического процесса, как «Хемогенного патологического состояния, которое свидетельствует о повреждении жизненно важных органов мочевыделительной системы почек и истощении их клеточных гомеостатических механизмов». Установлены свидетели токсического процесса – тканевой полипептидный антиген и липокалин-2 соответственно динамике его развития. Показано, что превышение дискриминационного уровня биомаркеров u-TPA, u-NGAL, u-Kim-1, u-RBP4, u-MCP-1, u-TGF- β 1 свидетельствует о развитии токсической нефропатии. Исследование кинетики биомаркеров в моче и крови в динамике токсического процесса позволило автору обосновать алгоритм контроля уровня биомаркеров и клиническую интерпретацию полученных результатов для уточнения диагноза и прогноза отравления.

Значительная часть диссертационного исследования К.В. Сивака посвящена экспериментальной терапии токсической нефропатии. Автором отобран и успешно апробирован ряд фармакологических препаратов, обладающих цитопротекторной активностью (торасемид, индапамид, малат и сукцинат натрия, фумарат натрия). Обосновано применение в составе раствора для перитонеального диализа гидрокарбоната натрия. Впервые продемонстрирована эффективность растительных препаратов с нефропротекторными свойствами при экспериментальной терапии токсических нефропатий.

Научная новизна диссертационного исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Столь масштабное диссертационное исследование проблемных нефропатий с целью обоснования перспективных направлений диагностики и лечения предпринято в отечественной науке впервые. Проведенный автором анализ отечественных и зарубежных публикаций позволил автору определить цель и задачи исследования. Использование передовых методических подходов обеспечило получение новых знаний о патогенезе токсических нефропатий, о наличии возможностей существенного повышения качества диагностики и лечения отравлений. В частности, предложен новый метод диагностики токсических нефропатий на основе кинетического подхода измерения биомаркеров. Как уже ранее отмечалось, обоснован алгоритм клинической трактовки уровня биомаркеров для уточнения диагноза и выбора персонализированной терапии пострадавших.

Впервые автором предложен способ повышения эффективности перитонеального диализа посредством включения в состав диализирующего раствора гидрокарбоната натрия. Экспериментально доказана эффективность димефосфона при отравлениях этиленгликолем, а также фурмарата натрия при лечении токсического и ишемического острого повреждения почек. В целом, научной новизной отличаются сформулированные автором направления и способы совершенствования диагностики и лечения токсических нефропатий, отраженные в выводах и рекомендациях диссертационного исследования.

Полнота изложения основных материалов диссертации в научной печати

По итогам диссертационного исследования опубликованы 42 научные работы, из них 26 научных статей (15 статей – в журналах, рекомендованных ВАК, 6 – в отечественных журналах, 5 – в зарубежных периодических изданиях). Получено 2 патента на изобретения. Изданы 1 методические

рекомендации. Опубликовано две 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

Полученные диссертантом результаты имеют принципиальное научное и практическое значение. Автором экспериментально обоснованы, сформулированы и рекомендованы концептуальные принципы совершенствования медицинской помощи при отравлениях нефротоксическими ядами. Это имеет важное социальное значение, поскольку внедрение в медицинскую практику диагностических и терапевтических рекомендаций положительно скажется на исходах отравления – снизит смертность, вероятность инвалидизации пациентов, а также финансовую нагрузку на здравоохранение.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана в принятом в нашей стране стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав, содержащих материалы собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Общий объем диссертации составляет 282 страницы машинописного текста, количество таблиц – 40, рисунков – 63. Список цитированной литературы включает 619 источников, из них 79 отечественных.

Во введении обоснована актуальность предпринятого исследования, приведены цели и задачи работы, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, определено личное участие автора, сформулированы положения, выносимые на защиту, указаны степень достоверности и апробация результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования.

В литературном обзоре диссертант осуществил анализ состояния рассматриваемой проблемы токсических нефропатий по данным отечественной и зарубежной литературы и обосновал задачи собственных исследований, направленных на решение проблемы совершенствования диагностики и терапии токсических нефропатий.

В главе 2 представлены материалы и методы исследований. Содержание главы заслуживает высокой оценки вследствие детального описания объектов исследования, использованных методических приемов, общего дизайна экспериментов.

В главе 3 содержатся результаты экспериментального обоснования новых подходов к диагностике токсических нефропатий. Постулированные в работе подходы к диагностике основываются на новых критериях оценки развития токсических нефропатий, а также на оценке функциональных и морфологических изменений почек в динамике токсических нефропатий.

Глава 4 посвящена экспериментальному обоснованию патогенетической фармакотерапии токсических нефропатий. Приведены результаты скрининга лекарственных препаратов, перспективных как средств лечения токсических нефропатий. Представлены экспериментальные данные об антидотной эффективности гидрокарбоната натрия в условиях перитонеального диализа, а также данные о детоксицирующих свойствах димефосфона и эффективности некоторых фитопрепаратов при экспериментальной терапии токсических нефропатий.

В главе 5 «Обсуждение результатов» диссертант приводит теоретический анализ полученных экспериментальных данных в сопоставлении с данными мировой научной литературы. Научный уровень «Обсуждения» весьма высок. В сущности, в данной главе содержится теоретическая аргументация достоверности и перспективности научных положений и выводов, сформулированных диссертантом.

В кратком заключении автор суммирует итоги диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют

поставленным задачам и в полной мере подтверждаются полученными данными. Список литературы впечатляет количеством цитированных в работе источников; его оформление соответствует требованиям ВАК.

Успешное решение поставленных задач, обоснованность выводов полученными диссертантом экспериментальных данных позволяет считать диссертацию К.В. Сивака завершённой. Опубликованные автором работы в полной мере отражают основные положения, изложенные в диссертации.

Содержание автореферата

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК и в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

По вопросам, которые возникали у оппонента в процессе ознакомления с диссертацией, получены исчерпывающие ответы во время неоднократных встреч с диссертантом.

Заключение

Диссертационная работа Сивака Константина Владимировича на тему «Экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является полным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором по результатам полученных диссертантом данных содержится решение актуальной для современной токсикологии научной проблемы — экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции

постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748; от 29.05.2017 г. №650; от 28.08.2017 г. №1024; от 01.10.2018 г. №1168; от 26.05.2020 г. №751), представляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.4. Токсикология.

Официальный оппонент научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», доктор медицинских наук (специальность 3.3.4. Токсикология), профессор, академик РАН

Г.А. Софронов

3 октября 2022 года

Подпись доктора мед. наук, профессора, академика РАН Г.А. Софронова
заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
доктор биологических наук, доцент

Н.Н. Пшенкина

05.10.2022 год



Сведения об официальном оппоненте:

Софронов Генрих Александрович, научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12,
тел. +7 (812) 234-68-68, Факс: +7(812)234-94-89, <https://iemspb.ru>, E-mail: iem@iemspb.ru