

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Сивак Константина Владимировича «Экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий» представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4.Токсикология.

Актуальность. Острые отравления токсикантами, обладающие нефротоксическим действием встречаются достаточно часто в клинической практике. По данным Шиманко И.И. (1977) при наблюдении за 11 000 больных в период 1964–1973 гг. 36,8% отравлений развивалось с поражением почек, из них в 67,9% случаев были отмечены нефропатии различной степени тяжести и у 8,5% – развитие острой почечной недостаточности. Риск летально исхода при развитии ОПН достигает и сегодня 30-40%.

В начале этого века изменились подходы к определению термина ОПН и естественно и токсической нефропатии. В 2004 году ADQI предложила концепцию «острого повреждения почек» (ОПП), заменившая термин «острая почечная недостаточность». Главным основанием для создания понятия ОПП послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзиторное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови ассоциируется с резким увеличением летальности. В течение нескольких лет определение ОПП эволюционировало от критериев риска, травмы, неудачи, потери, терминальной стадии (RIFLE) и классификации сети (AKIN) до классификации заболеваний почек, улучшающих глобальные исходы (KDIGO). По мере изучения ОПП все чаще стали возникать вопросы к креатинину, как «золотому» стандарту на диагностических тестах на острое повреждение почек. Проблема нечувствительности сывороточного креатина на ранних стадиях ОПП – стала причиной поиска и изучения ранних маркеров почечного поражения. Сегодня разработаны маркеры к топической диагностике компармента нефрона, характера и длительности повреждения почек, некоторые маркеры позволяют контролировать эффективность проводимой терапии, оценить прогноз и исход почечного поражения. Если достаточно интенсивно изучается проблема ОПП при сепсисе, травме, инфекционных заболеваний, ВИЧ инфекции и других заболеваний и состояний, то доступной литературе значительно реже встречаются работы острое поражения почек при экзогенных интоксикациях. Таким образом, экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике поражения почек при отравлении веществами нефротоксического действия и разработка перспективных направлений антидотной и детоксикационной терапии токсических нефропатий является актуальной.

Вх. № 41
«14» октября 2022г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

Цель исследования сформулирована четко и согласуется с названием диссертации. Задачи исследования соответствуют цели, сформулированы конкретно, достаточно полно раскрывают предмет исследования. Дизайн и методология исследования соответствует современному уровню, отличается комплексностью.

Для достижения поставленной цели использованы различные экспериментальные модели на животных с использованием 23 типовых нефротоксинов и лекарственных препаратов с нефротоксическим действием. Несомненным достоинством и, одновременно, свидетельством глубины анализа полученных данных, являются теоретические обобщения, сформулированные по ходу изложения материала, статистического анализа и представлены в таблицах и рисунках. Диссертационная работа написана хорошим языком, построена логично и последовательно. Выводы корректны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты исследования.

Научная новизна исследования. Автором впервые предложен метод 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. Доказал связь уровней тканевого полипептидного антигена и молекулы-1 повреждения почки в моче с долей клеток почек, погибающих по механизму апоптоза и некроза при токсической нефропатии. Выявил зависимости между уровнями биомаркеров и патоморфологическими изменениями в почках лабораторных животных. Автор впервые предложен способ повышения эффективности перитонеального диализа с использованием в составе диализирующего раствора гидрокарбоната натрия при остром отравлении соединениями урана. Диссертант установил, что диметилксобутилфосфонилдиметилат при введении в токсикогенную фазу острой интоксикации этиленгликолем в значительной степени предотвращает развитие метаболического ацидоза с высокой анионной разницей и снижает осмотический некроз нефротелиоцитов. Предложил и доказал нефропротекторная активность 15% раствора фумарата натрия при токсическом и ишемическом остром повреждении почек и растительных препаратов хофитол, нефрозолид, канефрон Н и композиции экстрактов золотарника, репешка и череды на экспериментальных моделях токсических нефропатий.

Результаты работы Сивак К.В. широко апробированы. Основные положения диссертации представлены в докладах на зарубежных и отечественных научных конференциях, в том числе с международным участием. По материалам диссертационного исследования опубликовано 42 научных работы, из них 26 научных статьи (15 статей в

журналах, рекомендованных ВАК, 6 – в отечественных биомедицинских журналах, 5 в зарубежных журналах) и 18 тезисов докладов на отечественных и 1 на зарубежных конференциях. Получено 2 патента на изобретения РФ. Составлены и опубликованы 1 методические рекомендации. Издано 2 монографии.

Диссертационная работа Сивак К.В несомненно вызовет интерес у клиницистов, и поэтому хочу быть первым и задать несколько вопросов.

1. В какой мере экспериментальные модели (крысы, мыши) с использованием маркеров ОПП соответствуют трансляционным исследованиям у пациентов с ОПП?

2. Каковы механизмы коррекции ацидоза диметилкобобутилфосфонилдиметилата при отравлениях этиленгликолем? Можно ли надеется на эффективность этого препарата при отравлениях этиленгликолем и метанолом пациента?

3. Какой минимальный и расширенный объем маркеров ОПП, апробированный вами в эксперименте, мы могли бы порекомендовать для клинического применения?

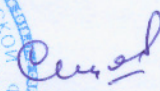
Заключение. Диссертационная работа Сивака Константина Владимировича «Экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой и имеет большое научно-практическое значение. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Сивак Константин Владимирович, заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

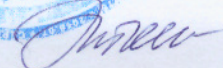
Сенцов Валентин Геннадьевич
доктор медицинских наук, шифр
специальности 3.3.4. Токсикология,
профессор кафедры анестезиологии,
реаниматологии и токсикологии

Уральский государственный
медицинский университет. 620028,
г.Екатеринбург, ул. Репина, 3(343)
214 86 71 E-mail: usma@usma.ru

Подпись проф. Сенцова В.Г. заверяю
Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения




В.Г. Сенцов
«26» сентября 2022 г.


Н.А. Поляк
«26» сентября 2022 г.