

# ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

(ФГБУ НПТЦ ФМБА РОССИИ)

Б. Сухаревская пл., д.3, корп. 7, Москва, 129090 тел (495)628-7541; 621-9468

тел/факс (495)621-6885, E-mail: rtiac@mail.ru

ОКПО 45044839

ОГРН 1037739006678

ИНН/КПП 7702156058/770201001

### ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации **Сивака 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** темы диссертационной работы Сивака Константина Владимировича, направленная на экспериментальное обоснование новых подходов к ранней диагностике жизненноугрожающих последствий острых отравлений, в частности, токсической нефропатии, не вызывает сомнений.

Своевременные диагностика и выбор тактики лечения токсической нефропатии, способной привести к полиорганной недостаточности, в значительной степени определяет исход заболевания. Острое повреждение почек (ОПП) при отравлениях различной химической этиологии характеризуются высоким риском летального исхода и требуют экстренного проведения диализных и фильтрационных методов детоксикации. Диссертационная работа К.В. Сивака, посвященная экспериментальному обоснованию новых подходов к диагностике и фармакотерапии нефропатий токсического генеза, является актуальной для клинической токсикологии и направлена на решение междисциплинарной проблемы, представляющей интерес для врачей различных специальностей.

Цель исследования сформулирована конкретно и соответствует теме диссертационного исследования. Задачи исследования поставлены четко в соответствии с целью работы. Выводы диссертационной работы логично вытекают из поставленных задач.

Вх. № 42

«18» октября 2022г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

Диссертационный совет

Автореферат изложен на 48 страницах, иллюстрирован 9 таблицами и 13 рисунками, содержит все необходимые разделы. На экспериментальных моделях токсической нефропатии, индуцированной у лабораторных животных (крысы и кролики) лекарственными средствами, природными нефротоксинами (яды двух видов змей), тяжелыми металлами, промышленными химическими соединениями, а также при рабдомиолиз-индуцированной нефропатии, К.В. Сивак исследовал показатели биохимического анализа мочи, крови и ткани почек лабораторных животных, изучил динамику изменений специфических биомаркеров острого повреждения почек, оценил их. Проведена оценка прогностической и диагностической значимости экскреции биомаркеров и определение последовательности развития нефропатии на экспериментальных моделях в условиях *in vitro* и *in vivo* с выявлением специфических и неспецифических особенностей токсического действия различных классов химических соединений. Представлена интерпретация результатов оценки токсической нефропатии по результатам анализа кинетики выделения биомаркеров с мочой и креатинина крови. Установлена взаимосвязь структурно-функциональных изменений почек при развитии ОПН с биохимическими показателями мочи, апробирован алгоритм диагностики нефропатий токсического генеза с использованием биомаркеров нефротоксичности и воспаления в крови и моче.

Автором экспериментально доказана эффективность применения гидрокарбоната натрия в составе раствора для перитонеального диализа при отравлении ураном, диметилсобутилфосфонилдиметилата - при отравлении этиленгликолем. Выявлены нефропротекторные эффекты фумарата натрия и фитопрепаратов на моделях токсических нефропатий.

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством экспериментальных данных, набором современных методик и адекватной статистической обработкой полученного фактического материала.

**Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов** заключается в разработке метода 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. Доказана связь уровней тканевого полипептидного антигена и молекулы-1 повреждения почки в моче с долей клеток почек, погибающих по механизму апоптоза и некроза при ОПП токсического генеза. Автором впервые предложен способ повышения эффективности перитонеального диализа с использованием гидрокарбоната натрия в составе диализирующего раствора при остром отравлении соединением урана, увеличивающего перитонеальный клиренс токсиканта и выживаемость экспериментальных животных. Автором установлено, 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. Также доказана нефропротекторная активность 15% раствора фумарата натрия при токсическом (на крысах) и ишемическом (на кроликах) ОПП, препаратов хофитол, нефрозолид, канефрон Н и композиции экстрактов на основе золотарника в качестве средств профилактики перехода ОПП в хроническую болезнь почек и ограничения нефрофиброза. Результаты диссертационной работы К.В. Сивака представляет большую теоретическую и практическую значимость для клинической токсикологии, расширяя возможности для разработки современных научно-обоснованных методов антидотной и детоксикационной терапии.

Результаты работы автора апробированы на ведущих научных конференциях и заседании общества токсикологов. Основные положения диссертационной работы представлены в докладах на 1 зарубежной и 18 отечественных научных конференциях, в том числе с международным участием. По материалам диссертационной работы получены 2 патента на изобретение Российской Федерации и опубликовано достаточное количество работ (42), в том числе 15 статей - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 6 - в отечественных биомедицинских журналах, 5 - зарубежных журналах. Составлены и опубликованы 1 методические рекомендации. Изданы 2 монографии.

**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.

Суходолова Галина Николаевна,  
доктор медицинских наук по  
специальности 3.3.4 Токсикология,  
профессор, ведущий научный сотрудник  
ФГБУ «Научно-практический  
токсикологический центр ФМБА  
России» Б. Сухаревская пл., д.3, корп. 7,  
Москва, 129090.

E-mail [sukhodol56@mail.ru](mailto:sukhodol56@mail.ru) сайт [rtiac.ru](http://rtiac.ru)  
тел. +7 (495)628-1687  
+ 7(903) 005-00-20

«15» октября 2022 г.  
Г.С. Сивак  
Г.Н. Суходолова

Подпись ФИО заверяю  
Гасимова Зульфира Масгутовна,  
кандидат биологических наук,  
Ученый секретарь ФГБУ «Научно-  
практический токсикологический центр  
ФМБА России» Б. Сухаревская пл., д.3,  
корп. 7, Москва, 129090.  
E-mail: [rtiac@mail.ru](mailto:rtiac@mail.ru), сайт [rtiac.ru](http://rtiac.ru)  
тел +7 (495)628-7541

«15» октября 2022 г.  
З.И. Гасимова

