

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.005.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТОКСИКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.10.2022 № 7

О присуждении Сиваку Константину Владимировичу гражданину Российской Федерации ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий» по специальности 3.3.4. Токсикология принята к защите 28.06.2022 года (протокол заседания № 2) диссертационным советом 68.1.005.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 1 (Приказ Рособрнадзора от 10.09.2010 № 2296-576, Приказ Министерства науки и высшего образования от 03.06.2021 № 561/нк).

Соискатель Сивак Константин Владимирович, 11 октября 1982 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Фармакологическое изучение ряда растительных нефропротекторов» по специальности 14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология защитил в 2007 году в диссертационном совете Д 208.030.01, созданном на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт

токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России), работает заведующим отделом доклинических исследований в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России).

Диссертация выполнена в лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России и в отделе доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, лаборатория безопасности лекарственных средств, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Софронов Генрих Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, научный руководитель Института;

Афанасьев Василий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра скорой медицинской помощи, профессор кафедры, главный токсиколог Ленинградской области;

Никифоров Александр Сергеевич, доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 2 управление Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты), ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН), г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном **Гончаровым Николаем Васильевичем**, доктором биологических наук, лаборатория сравнительной биохимии ферментов, главный научный сотрудник, указала, что диссертационная работа Сивака Константина Владимировича «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 законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая проблема, имеющая существенное значение для токсикологии, а именно: экспериментально обоснованы новые подходы к диагностике патологии почек при отравлении веществами нефротоксического действия и определены перспективные направления антидотной и детоксицирующей терапии токсических нефропатий. Диссертационная работа Сивака К.В. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.3.4. Токсикология.

Соискатель имеет 108 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликованы 42 работы, из них в рецензируемых научных изданиях - 26 работ. Получены 2 патента на изобретения, опубликованы 2 монографии, изданы методические рекомендации для врачей «Оценка возможности развития последствий острого и пролонгированного воздействия ураном» (М.: ФМБА России МР № 12.29-15). В работах представлены результаты экспериментального обоснования новых подходов к диагностике токсических нефропатий с

использованием более чувствительных и специфичных биомаркеров поражения почек, а также методы эффективной фармакотерапии. В диссертации отсутствуют достоверные сведения из опубликованных соискателем ученой степени работ. Авторский вклад соискателя состоял в анализе данных научной литературы, планировании и выполнении всех экспериментальных исследований, биоинформатическом и статистическом анализе полученных результатов и их интерпретации. Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Сивак, К.В. Методические подходы к раннему выявлению острого повреждения почек токсического генеза на основе динамики некоторых биомаркеров / Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Гуськова Т.А. // Токсикологический вестник. 2019. № 2 (155). С. 37-42.
2. Сивак, К.В. Апробация метода электрофоретического разделения и идентификации некоторых белков мочи у крыс при токсической нефропатии / Сивак К.В., Забродская Я.А., Добровольская О.А. // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19. № 3. С. 71-82.
3. Сивак, К.В. Коррекция нарушений кислотно-основного состояния у крыс при остром отравлении этиленгликолем / Сивак К.В., Любишин М.М., Калинина Е.Ю. // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19. № 4. С. 75-86.
4. Сивак, К.В. Снижение нефротоксичности проведением перитонеального диализа с включением гидрокарбоната натрия при отравлении крыс уранил ацетатом дигидратом / Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Гуськова Т.А., Гусейнов Р.Г. // Токсикологический вестник. 2019. № 6 (159). С. 33-38.
5. Сивак, К.В. Биологические маркеры и морфогенез острого почечного повреждения при отравлении крыс дихлорэтаном / Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Гуськова Т.А., Кульбицкий Г.Н., Александрова М.Л. // Токсикологический вестник. 2020. № 1 (160). С. 20-26.
6. Сивак, К.В. Связь уровня цитокератинов СК8/18, 19 и KIM-1 в моче с апоптозом и некрозом нефротелиоцитов у крыс при токсической нефропатии / Сивак К.В., Гусейнов Р.Г. // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20. № 2. С. 17-26.

7. Сивак, К.В. Нефро- и гепатотоксические эффекты уранила ацетата при хроническом 18-недельном введении крысам / Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. // Токсикологический вестник. 2021. № 2. С. 51-58.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук - ведущая организация.

Отзыв положительный, содержит замечания и вопросы.

В автореферате некоторые аббревиатуры не вынесены в список сокращений (напр., ТИФ) и даже используются без предварительной расшифровки (напр., ТИН), тогда как другие вводятся неоднократно (напр., DOR).

О тенденции в статистике, тем более об «отчетливой тенденции», можно говорить в случае $0,05 < p < 0,1$, но никак не в случае, когда $p = 0,1337$.

Аббревиатура ГТФ используется биохимиками исключительно по отношению к гуанозинтрифосфату, тогда как по отношению к гамма-глутамилтрансферазе принято использовать аббревиатуру ГГТ.

Имеются грамматические, стилистические и терминологические погрешности.

Автор использует термины «токсическая» и «субтоксическая» дозы, подразумевая при этом дозы преимущественно летальные. Следует понимать, что токсическая доза - это количество вещества, вызывающее различной степени выраженности патологические изменения в организме, т.е. это понятие охватывает как летальные, так и сублетальные дозы, причем с акцентом на последние. Известно, что сублетальная доза - это доза токсиканта, которая вызывает серьезное нарушение жизнедеятельности организма без смертельного исхода.

В диссертационной работе часто встречаются термины «диагностическая или прогностическая ценность», тогда как в медико-биологической русскоязычной литературе принято говорить и писать «диагностическая или прогностическая значимость», что является переводом англоязычного

«diagnostic/prognostic value». Слово «value» переводится как «ценность» в смысле либо технического, либо социально-экономическом.

В контексте данного замечания возникли вопросы. Предложенный диссертантом комплекс выявляемых в моче биомаркеров (тканевый полипептидный антиген, липокалин-2, молекула-1 повреждения почки, ретинол-связывающий белок-4, моноцитарный хемотаксический белок-1, трансформирующий ростовой фактор бета-1) несомненно обладает более высокой диагностической значимостью, но какова цена вопроса, производилась ли сравнительная оценка «удельной стоимости» традиционного и нового алгоритма диагностики, включающего в себя стоимость коммерчески доступных препаратов, приборов для измерения всех вышеуказанных биомаркеров и оплату квалифицированного персонала, производящего измерения и интерпретацию результатов?

Насколько оправданы повышенные затраты применительно к диагностике токсических нефропатий? В каких лабораториях, каких ведомств предполагается внедрение данного диагностического комплекса? Или речь идет о его применении в уже существующих и технологически оснащенных диагностических центрах?

Автор часто употребляет термины «нефротелиоциты» и «нефротелий», подразумевая при этом клетки почечного тубулярного эпителия, который выстилает проксимальные и дистальные извитые канальцы. «Нефротелиоциты» и «нефротелий» являются устаревшими терминами и в современной литературе (как русско-, так и англоязычной) практически не встречаются. Более того, ввиду существенных морфофункциональных отличий клеток проксимальных и дистальных канальцев в научных публикациях необходимо всегда уточнять, о каком из двух типов эпителия идет речь.

Неудачным представляется употребление термина «деструктивный» применительно к конкретному яду (бихромат калия). Напрашивается существование некоего «конструктивного яда», но более важным является то, что в существующих в токсикологии классификациях ядов (по происхождению, типу действия и др.) нет такого понятия «деструктивный». Аналогично, этиленгликоль

не является «осмотическим» ядом, как утверждается в диссертации. Этиленгликоль считается нейроваскулярным или протоплазматическим ядом, токсическое действие которого включает в себя осмотическую компоненту и реализуется продуктами его метаболизма, т.е. это еще и пример «летального синтеза».

Если говорить о деструктивности яда в широком смысле слова, то она проявляется в гибели клеток и организма, причем не всегда первое предшествует второму. В связи с этим вопрос. В диссертации в контексте механизмов гибели клеток упоминаются некроз, апоптоз и целый ряд других вариантов трансформации клеток, как то: дедифференцировка, дистрофические изменения, нефрофиброз и эпителиально-мезенхимальный переход 2 типа. Если с апоптозом и некрозом все более или менее понятно, то как соотносятся между собой, с одной стороны, и с гибелью клеток, с другой стороны, перечисленные варианты трансформации клеток?

Указанные замечания и недостатки не снижают общую положительную оценку диссертации, тогда как заданные вопросы могут послужить предметом для дискуссии или для дальнейших научных исследований диссертанта.

Софронов Г.А. - официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН. Отзыв положительный, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации не содержит.

Афанасьев В.В. - официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор. Отзыв положительный, принципиальных замечаний по структуре и оформлению диссертации и автореферата не содержит.

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?

Никифоров А.С. - официальный оппонент, доктор биологических наук, доцент. Отзыв положительный, содержит следующие замечания:

1. В обзоре литературы автором подробно описан патогенез и современные методы диагностики и лечения токсических нефропатий, при этом мало уделено внимания обоснованию выбора токсикантов и препаратов, которые автор исследует в своей работе.
2. В рисунках и таблицах, в ряде случаев отсутствует информация о сроках исследования, дозах и путях введения изучаемых веществ и препаратов, что затрудняет интерпретацию представленных данных. В некоторых таблицах указано, что сравнение проведено с данными животных контрольной группы, при этом представлены результаты только интактных крыс.
3. В материалах и методах, а также главах собственных исследований количество изучаемых химических веществ и лекарственных препаратов различается.
4. В задачах и в положениях, выносимых на защиту, не в полной мере нашли отражение результаты исследования эффективности лекарственных препаратов для терапии поражений почек при отравлении тяжелыми металлами, при этом в результатах собственных исследований представлен достаточно большой объем экспериментального материала.

Высказанные замечания не снижают общей положительной оценки работы, вместе с тем, хотелось бы, чтобы в рамках научной дискуссии автор диссертации ответил на следующие вопросы:

1. На основании каких результатов экспериментальных исследований сделано заключение, что гидрокарбонат натрия представляет собой антидот при острых отравлениях соединениями урана, учитывая, что в работе не представлены его защитные характеристики (индекс защиты, антидотная мощность и др.)?
2. В диссертационном исследовании автор использует экстракты грибов, полученные методом перколяции 50 % этанолом, содержащие в своем составе кроме основных действующих веществ, высокомолекулярные соединения и белки, которые при системном введении также могут оказывать

нефротоксическое действие. Можно ли достоверно утверждать, что ОПП было обусловлено именно действием орелланина и аманитина?

3. Почему в главе 4.1 лекарственные препараты вводили животным профилактически, если в работе разрабатывали терапевтическую схему токсических острых повреждений почек?

4. Какова частота отравлений в Российской Федерации ацетонитрилом? Зачем исследовали эффективность инфузионных растворов при отравлении ацетонитрилом?

5. Почему для изучения нефропротективной активности лекарственных препаратов *in vivo* была выбрана только модель острого повреждения почек, опосредованная введением дихлорида ртути?

6. Фитопрепараты исследовали на модели токсической нефропатии, вызванной цисплатином и дихлоридом ртути, а будут ли они эффективны на других моделях острого повреждения почек?

Батоцыренов Б.В. - д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Рыбалко В.М. - д.м.н., профессор, профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный содержит следующие вопросы:

1. Какие биомаркеры поражений почек целесообразно использовать при отравлениях микотоксинами?

2. Какие фармакологические средства оказали наибольший нефропротекторный эффект при поражении микотоксинами?

Шилов В.В. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-

Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный содержит вопрос:

каковы могут быть потенциальные преимущества диагностики ренального ОПП (острого почечного поражения) с помощью предлагаемого кинетического подхода по сравнению с применяемыми измерениями сывороточного креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации?

Аничков Н.М. - д.м.н., профессор, член корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный содержит вопрос:

какие ограничения могут быть при интерпретации результатов гистологического исследования ткани почек в случаях смертельных острых отравлений нефротоксичными веществами?

Сенцов В.Г. - д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный содержит следующие вопросы:

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

2. Каковы механизмы коррекции ацидоза диметилксобутилфосфонилдиметилата при отравлениях этиленгликолем?

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

Суходолова Г.Н. - д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства». Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, известными научными исследованиями, публикационной активностью по специальности 3.3.4. Токсикология, наличием в ведущей организации ученых, известных своими исследованиями по теме защищаемой диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый подход к диагностике токсических нефропатий на основе кинетического измерения уровня биомаркеров тканевого полипептидного антигена, липокалина-2, молекулы-1 повреждения почки, ретинол-связывающего белка-4, моноцитарного хемотаксического белка-1, трансформирующего ростового фактора бета-1 в моче, применение которого позволяет повысить качество выявления острого повреждения почек токсического генеза;

предложен нетрадиционный подход к терапии острого отравления ураном, заключающийся в применении гидрокарбоната натрия в составе диализирующего раствора при перитонеальном диализе;

доказана перспективность использования в диагностике токсических нефропатий трёхточечного кинетического исследования предлагаемых биомаркеров на основе выявленных связей уровней тканевого полипептидного антигена и Kim-1 в моче с долей клеток почек, погибающих по механизму апоптоза и некроза, а также между уровнями биомаркеров и патоморфологическими изменениями;

введены морфологические критерии оценки сосудисто-гломерулярного и тубулоинтерстициального компонентов повреждения нефронов для идентификации морфологического варианта острого повреждения почек, пороговые величины cut-off биомаркеров острого повреждения почек токсического генеза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о патогенезе и возможных средствах фармакотерапии острого повреждения почек токсического генеза, применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов диагностики токсической нефропатии, дополненный новыми методами анализа и интерпретации результатов оценки предлагаемых биомаркеров;

изложены доказательства более высокой чувствительности и специфичности ряда биомаркеров нефротоксичности (тканевого полипептидного антигена, липокалина-2, молекулы-1 повреждения почки, ретинол-связывающего белка-4, моноцитарного хемотаксического белка-1, трансформирующего ростового фактора бета-1) по сравнению с определением уровня креатинина в крови, а также доказательства нефропротекторной активности фумарата натрия, фитопрепаратов, диметилноксобутилфосфонилдиметилата, гидрокарбоната натрия в составе раствора для перитонеального диализа;

раскрыта недостаточная чувствительность традиционно применяемых маркеров острого повреждения почек для диагностики токсических нефропатий в токсикогенной и ранней соматогенной фазах отравлений;

изучены связи показателей TPA, Kim-1, NGAL, RBP4, MCP-1 и TGF- β в моче на 1, 3 и 7 сутки отравления с патоморфологическими изменениями в почках, а также тканевого полипептидного антигена и Kim-1 в моче с пулом клеток почек, погибающих по механизму апоптоза и некроза при токсической нефропатии;

проведена модернизация способа экспериментального моделирования комбинированного действия соединений урана, а также существующих алгоритмов диагностики токсических нефропатий с помощью последовательного изучения развития острого повреждения почек с помощью исследования протеома мочи, энзиматической активности и иммуноферментного анализа с последующей оценкой диагностической значимости.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены новые подходы к диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий в медицинскую и научно-исследовательскую деятельность. Полученные результаты используются в практической и научной деятельности сотрудников СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» для выполнения научно-исследовательских работ, а также при проведении оперативного лечения онкоурологических заболеваний (рака почки) (Акт внедрения от 05.05.2022 № 02-359/22-0-0). Результаты проведённых исследований внедрены в учебную работу на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации при проведении лекций и практических занятий в рамках дополнительного профессионального образования и подготовки научно-педагогических кадров по специальности «токсикология» (Акт внедрения от 27.03.2022). Материалы работы используются для проведения лекционных и семинарских занятий у ординаторов, обучающихся по специальности 31.08.35 в части реализации рабочих программ по дисциплинам «инфекционные болезни», «клиническая фармакология» и «патология» в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (Акт внедрения от 01.09.2021 № 763/1);

определены перспективы практического использования результатов диссертационного исследования при формировании таргетной и персонифицированной фармакотерапии отравлений нефротоксичными веществами;

создана экспериментальная модель острого повреждения почек токсического генеза для повышения качества диагностики токсических нефропатий (Способ моделирования комбинированного воздействия обеднённым ураном. Патент на изобретение RU 2561295 C1, 27.08.2015), которая может быть применена для разработки средств фармакотерапии (Способ фармакологической защиты почечной ткани при лапароскопической резекции почки. Патент на изобретение RU 2676696 C1, 10.01.2019);

представлены методические рекомендации для врачей (Оценка возможности развития последствий острого и пролонгированного воздействия ураном. МР ФМБА России 12.29-15. - М., 2015.) и предложения по дальнейшему совершенствованию методов изучения патогенеза токсических нефропатий, механизмов нефротоксичности новых химических веществ, лекарственных препаратов и их сочетаний в рамках изучения взаимодействия (в том числе полипрагмазии), метаболизма и фармакокинетики, а также механизмов нефропротекции в условиях *in vivo*, которые лишены ограничений для методов *in vitro* и максимально приближаются к клиническим.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты экспериментальных работ получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях, теория согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового зарубежного и отечественного опыта по диагностике и фармакотерапии токсических нефропатий, применении методов заместительной терапии;

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение отдельных результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, а также отличия авторских данных оценки экскреции биомаркеров, характеризующих превалирование тубуло-интерстициальных и гемодинамических изменений в почках при токсических нефропатиях, нефропротекторной активности изученных средств фармакотерапии на экспериментальных моделях токсических нефропатий,

использованы современная методология постановки научной проблемы, методики сбора и обработки исходной информации, моделирование нефропатий токсического генеза ядами и лекарственными препаратами с применением клиничко-биохимических, токсикологических, патоморфологических,

биоинформатических и современных статистических методов оценки полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа данных научной литературы по проблеме исследования, разработке дизайна исследований, обосновании цели и задач исследования, формулировке положений, выносимых на защиту, выполнении экспериментальных работ, обработке полученных результатов и представлении выводов в диссертации, научных публикациях и докладах.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

д.м.н., профессора **Сосюкина А.Е.** о недостаточном внимании автора к развитию сопутствующей патологии при обсуждении поражения почек в результате отравления ураном;

д.м.н., профессора **Оковитого С.В.** об отсутствии препарата сравнения при исследовании нефропротекторной активности фитопрепаратов по сравнению с синтетическими препаратами;

д.м.н., доцента **Лодягина А.Н.** о недостаточном обосновании механизма действия используемых препаратов, предупреждающих или предотвращающих развитие острого почечного поражения и фиброза почек.

Соискатель Сивак Константин Владимирович согласился с высказанными замечаниями, ответил на заданные в ходе заседания вопросы, привел собственную аргументацию о диагностической значимости и перспективности использования биомаркеров острой почечной патологии и обоснованности предлагаемых способов нефропротекции.

На заседании 25.10.2022 г. диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной проблемы по экспериментальному обоснованию новых подходов к диагностике патологии почек при отравлении веществами нефротоксического действия и определению перспективных направлений антидотной и детоксицирующей терапии токсических нефропатий, имеющей

важное значение для токсикологии, присудить Сиваку К.В. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.3.4. Токсикология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 20, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета



Баринов Владимир Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Луковникова Любовь Владимировна