

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора кафедры патологической физиологии
Ляминой Светланы Владимировны
на кандидатскую диссертацию А.А. Цыплакова на тему:
«Механизмы повреждения почек при синдроме интраабдоминальной
гипертензии» (клинико-экспериментальное исследование),
представленную в диссертационный совет Д 208.094.03 по специальности
14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы

Автором диссертации разрабатывается актуальная проблема современности – механизмы повреждения почек при синдроме интраабдоминальной гипертензии (СИАГ). В последние годы одной из причин развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у пациентов в критическом состоянии считают интраабдоминальную гипертензию (ИАГ), летальность при этом достигает 40-60%. В научном сообществе остается предметом дискуссии критическая величина давления в брюшной полости, по достижении которой можно думать о развитии СИАГ.

Развитие почечной недостаточности наблюдается в первую очередь, поскольку повышение интраабдоминального давления оказывает прямое компрессионное действие на почечную паренхиму, венозные и лимфатические сосуды. Стандартные методы диагностики нарушения функции почек не всегда позволяют судить о степени их повреждения, поэтому разработка неинвазивных методов ранней диагностики почечной дисфункции при СИАГ является актуальной.

Вышесказанное подтверждает целесообразность дальнейшего изучения механизмов повреждения почек у детей, патогенетического обоснования

принципов рациональной и эффективной стратегии диагностики заболевания. В связи с этим Цыплаковым А.А. была определена цель, актуальная как в научном, так и в практическом отношении. Для реализации цели были поставлены корректные задачи, решение которых производилось с помощью современного комплекса лабораторных, функциональных и морфологических методов исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Положения, выносимые автором на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, в полной мере обоснованы результатами исследований, аргументированы и соответствуют поставленной цели и задачам.

В работе использован комплексный подход к исследованию молекулярных механизмов повреждения почек на основе современных физиологических, морфологических, биохимических, иммуноферментных исследований, комплекса статистической обработки данных.

Автореферат диссертации и опубликованные печатные работы автора, полностью соответствуют теме диссертационного исследования и отражают его содержание. Диссертация широко апробирована в открытой научной печати, по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в которых изложены основные результаты исследования, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 статья, входящая в международные базы цитирования (Scopus).

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов, полученных А.А. Цыплаковым, не вызывает сомнений. Работа выполнена на достаточном экспериментальном и клиническом материале. Статистическая обработка результатов исследования производилась методами непараметрической статистики с применением критерия Спирмена и корреляционного анализа с использованием пакета программ Microsoft Statistica 10.0. Критерии достоверности различий были рассчитаны с использованием непараметрических методов с поправкой для множественных сравнений, а также представлены наглядные графические отображения полученных результатов с применением программы GraphPad Prism 6 for Windows (корпорации GraphPad Software, США).

В диссертационном исследовании А.А. Цыплакова использован комплексный подход к изучению молекулярных и клеточных механизмов нарушения функций почек, экспериментально установлены взаимосвязи между ИАГ и морфо-функциональными нарушениями со стороны почек. Установлено, что иницирующим фактором развития нефропатии является системная и локальная гипоксия, нарастание концентрации VEGF в сыворотке лабораторных животных, которым моделировалась ИАГ, происходит раньше, чем нарастает азотемия и снижается диурез и происходит уже на фоне структурных изменений почечной паренхимы. Впервые был исследован комплекс биомаркеров ангиогенеза, воспаления и повреждения почек у новорожденных с ИАГ как в сыворотке крови, так и в моче в динамике течения патологии. Данные специальных методов исследования были сопоставлены с комплексом стандартных клинико-лабораторно-инструментальных методов обследования. Выявлено, что нарастание концентрации биомаркеров предшествует клиническим проявлениям почечной недостаточности, а поддержание их на повышенном уровне после ликвидации СИАГ и клинического разрешения почечной недостаточности, что свидетельствует о глубоких структурных

повреждениях тонких структур нефрона. Указанные результаты исследования дают возможность для создания молекулярной биопанели для ранней диагностики и мониторинга нарушений функции почек у детей с ИАГ.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные в диссертационной работе А.А. Цыплаковым результаты имеют весомое значение для науки и практики, получены новые данные относительно молекулярных и клеточных механизмов повреждения почек у детей с СИАГ.

Автором предприняты шаги в уточнении механизмов повреждения почек у детей с ИАГ, что позволяет наметить научно обоснованные подходы к прогнозированию, ранней диагностике и профилактике развития нарушений функции почек. Разработанные Цыплаковым А.А. положения открывают новые перспективы для ранней диагностики повреждения и нарушений функции почек при ИАГ.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Необходимо подчеркнуть, что полученные автором результаты, сформулированные выводы и практические рекомендации носят адресный характер и могут быть рекомендованы к внедрению в работу клиник детской хирургии, перинатальных центров.

Полученные научные данные могут быть оформлены в виде учебно-методических пособий для студентов медицинских ВУЗов и факультетов и использованы в качестве обучающего материала в учебных курсах для обучения студентов, ординаторов и врачей.

Оценка содержания диссертации

Работа написана в традиционном монографическом стиле, изложена на 176 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных наблюдений, главы «Обсуждение результатов исследования», выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами с 26 рисунками, включает 6 снимков гистологической структуры тканей внутренних органов. Список литературы содержит 186 источников, из них 57 отечественных и 129 зарубежных. Источники преимущественно последних 10 лет, что свидетельствует о достаточных знаниях диссертанта в изучаемой области.

Обзор литературы написан фундаментально, свидетельствует о кругозоре автора в вопросах механизмов повреждения почек при СИАГ. Дизайн научной работы логичен, экспериментальные модели адекватны и корректны, материал достаточный, позволяющий решить поставленные перед диссертантом задачи. Работа выполнена с привлечением клинического (35 пациентов и 20 человек группы сравнения) и экспериментального (100 новорожденных крысят) материала, а также современных лабораторных методов исследования (глава 2).

Раздел собственных исследований (3-6 главы) содержит информацию об обнаруженных сдвигах метаболического, биохимического и цитокинового профиля. Ключевым направлением исследования было обнаружение молекулярных маркеров нефропатии при ИАГ, что привело, в конечном итоге, к созданию алгоритма ранней диагностики почечной дисфункции. При изложении материала автор использует корреляционный анализ, устанавливая ранее неизвестные взаимосвязи различных клинических, биохимических и инструментальных данных с изменениями цитокинового профиля в биологических средах. Такой подход сделал возможным выявить новые закономерности повреждения нефрона на молекулярном уровне.

В заключительной главе «Обсуждение результатов исследования» автор сводит воедино факты и доказательства взаимосвязи повышения ИАГ и механизмов повреждения почек. Приводимые аргументы убедительны. Полученные результаты позволили автору построить схему патогенеза повреждения почек, которая обосновывает ключевое значение ишемии и гипоксии в запуске структурного повреждения почек с развитием их дисфункции, что расширяет круг представлений о нефропатии при СИАГ.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако хотелось бы получить ответы на вопросы уточняющего характера, не затрагивающие научной ценности исследования.

Вопросы:

1. Насколько точно экспериментальная модель отражает патологические изменения в почках человека?
2. Насколько убедительно, что повышение уровня исследуемых биомаркеров обусловлено воздействием повышенного интраабдоминального давления, а не системным воспалительным ответом?

Заключение

Таким образом, диссертация Цыплакова Алексея Александровича «Механизмы повреждения почек при синдроме интраабдоминальной гипертензии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, в которой на основании выполненных автором комплекса исследований по изучению молекулярных и клеточных механизмов повреждения почек при СИАГ, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи в области патофизиологии почек,

имеющей важное значение, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года, № 842. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, в частности пунктам 1, 2, 5, 6 и 9 паспорта специальности, а ее автор Цыплаков Алексей Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

Официальный оппонент

профессор кафедры

патологической физиологии

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

доктор медицинских наук



Лямина Светлана Владимировна

Сведения об авторе отзыва:

Лямина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук

(14.03.03 - патологическая физиология), профессор кафедры патофизиологии

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,

Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Тел.: 8 (495) 365-05-25

e-mail: svlvs@mail.ru

Подпись д.м.н. Светланы Владимировны Ляминой

«Заверяю»

