

Отзыв

на диссертацию Кисиевой Залины Ахсарбековны «Функционально-морфологическая характеристика, экспериментальная профилактика и терапия моделей нефропатического типа амилоидоза у сирийских хомяков», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Амилоидоз с преимущественным поражением почек является тяжелым хроническим заболеванием, трудно поддающимся лечению и приводящим в конечном итоге к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, требующей лечения хроническим гемодиализом или трансплантацией почки. Патогенетическая терапия амилоидоза, направленная на элиминацию факторов амилоидогенеза, замедление образования амилоида или его резорбцию наряду с устранением очага хронической инфекции, не всегда приводит к положительным результатам, особенно при поздней диагностике заболевания. В связи с этим проблема повышения эффективности лечения амилоидоза по-прежнему остается актуальной и в настоящее время. Существенную помощь в реализации этой задачи могут оказать экспериментальные исследования на животных, у которых было смоделировано данное заболевание, целью которых является обоснование эффективности (или неэффективности) новых подходов к лечению, новых препаратов и методов терапии.

Тема диссертации Кисиевой З.А. как раз связана с разработкой экспериментальных моделей амилоидоза с преимущественным поражением почек и обоснование целесообразности нового подхода к лечению этого заболевания, заключающегося в использовании препаратов антиоксидантного, антигипоксического действия, улучшающих кровоснабжение органов и обеспеченность их клеток кислородом (милдроната и ацизола), что должно способствовать сохранению функциональной активности органов, вовлеченных в патологический процесс. Обоснованность такого подхода не вызывает сомнений, поскольку одной из «мишеней» для отложения амилоида

являются структуры кровеносных сосудов, поражение которых ведет к расстройствам интраорганной гемодинамики.

Таким образом, актуальность диссертационной работы З.А.Кисиевой не вызывает сомнений.

В своей работе диссертант представил данные о двух новых методиках моделирования амилоидоза с преимущественным поражением почек, заключающихся во введении сирийским хомякам наивной овечьей плазмы без или в комбинации с полным адьювантом Фрейнда. Представленные данные убедительно свидетельствуют о высокой эффективности разработанных моделей, приводящих к накоплению амилоида в почках, печени, сердце и селезенке и к формированию в течение 2 месяцев признаков почечной недостаточности, проявляющейся в снижении клубочковой фильтрации, нарушениям реабсорбции электролитов (натрия, калия, кальция), выраженной протеинурии и гистологических признаках выраженного дистрофического процесса в почечных клубочках и канальцах. При этом экспериментальная модель амилоидоза с использованием овечьей плазмы в комбинации с адьювантом Фрейнда оказалась более эффективной и более простой в исполнении, что позволяет отдать ей предпочтение.

Используя эти экспериментальные модели амилоидоза диссертант изучила эффект от терапии двумя препаратами – милдронатом и ацизолом, направленной на улучшение аэробного клеточного метаболизма. Были получены убедительные результаты эффективности такой терапии. В работе представлены новые интересные факты, что терапия этими препаратами может не только замедлять отложения амилоида в тканях организма, но и способствовать его резорбции из тканей. При этом функциональное состояния почек у животных, получавших эти препараты, существенно улучшается по сравнению с теми животными, которые не подвергались лечению.

Полученные автором результаты основаны на использовании методов исследований, адекватных решению задач, поставленных в диссертации. В количественном отношении число экспериментов, проведенных анализов и гистологических исследований позволяет получить репрезентативные данные, позволяющие обосновать выводы и практические рекомендации, сделанные автором. Таким образом, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов и рекомендаций, сделанных диссертантом не вызывает сомнений.

Новизна научных данных, изложенных в работе, подтверждается получением патента на разработанные автором методы моделирование развития амилоидоза у животных, что доказывает их оригинальность, а также оригинальностью подхода к лечению нефропатического амилоидоза с помощью фармакологических препаратов антигипоксического, антиоксидантного и детоксицирующего действия.

Научно-практическая значимость диссертации определяется разработкой высоковоспроизводимых экспериментальных моделей амилоидоза с преимущественным поражением почек, которые могут быть использованы в научных исследованиях других авторов, а также в обосновании целесообразности дальнейших исследований использования препаратов милдронат и ацизол для терапии системного амилоидоза с целью их рекомендации для клинического использования.

Анализируя отдельные разделы диссертации, следует отметить, что во вводной части достаточно полно обоснована актуальность выбранной темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, а также научная новизна и практическая значимость результатов, полученных в ходе выполнения данной работы.

Обзор литературы также полно освещает суть проблем, связанных с темой диссертации, а именно сложность патогенеза заболевания, многоликость клинических форм, проблемы экспериментального моделирования заболевания у животных, а также

различные варианты методов лечения разных форм амилоидоза, включая самые современные, связанные с трансплантацией стволовых клеток. Однако, учитывая, что основными задачами диссертации является разработка новых методов моделирования нефропатической формы амилоидоза и на основе использования этих моделей обоснование целесообразности терапии этого заболевания препаратами, влияющими на микроциркуляцию и антигипоксическую резистентность, на наш взгляд в обзоре литературы было бы целесообразно отметить недостатки ранее описанных экспериментальных моделей развития амилоидоза, наличие которых и привело к необходимости создания новых моделей, а также привести данные литературы, свидетельствующие о значимости фактора нарушения интраорганной гемодинамики и хронической гипоксии в развитии функциональных расстройств органов (в первую очередь почек), пораженных амилоидозом.

Характеризуя главу с изложением материала и методов исследования, нужно отметить, что автором проведено 180 хронических экспериментов в 6 сериях опытов на сирийских хомяках длительностью до 2 месяцев с проведением более 1800 лабораторных биохимических и гистологических исследований. Используемые методы исследования функционального состояния почек и гистологических изменений во внутренних органах подопытных животных вполне адекватны поставленным задачам. Большой объем исследований и выбранный комплекс исследовательских методик позволил объективно проанализировать полученные результаты и обоснованно сформулировать выводы и рекомендации, сделанные на основе этого анализа.

Собственные результаты, полученные автором в ходе выполнения работы, изложены в 2 главах, одна из которых посвящена характеристике разработанных моделей нефропатической формы амилоидоза, а другая – обоснованию эффективности использования рекомендованных диссертантом препаратов – милдроната и ацизола, - как

в профилактических целях (замедление образования амилоида и его отложения в органах), так и для лечения заболевания с целью предотвращения развития почечной недостаточности. Приведенные данные убедительно свидетельствуют, что новые модели индукции амилоидоза в высокой степени воспроизводимы и могут быть использованы в исследованиях, как по изучению патогенеза заболевания, так и для разработки методов его лечения. Также убедительны доказательства эффективности использования рекомендованных препаратов, которые приводят, с одной стороны, к уменьшению отложений амилоида в структурах изученных органов при профилактическом их использовании, но что особенно важно, к резорбции амилоида в органах животных, у которых заболевание уже развилось. При этом функциональное состояние почек у животных с амилоидозом на фоне терапии улучшалось по сравнению с контрольной серией опытов, где лечение не проводилось.

В главе «Обсуждение результатов исследования и заключение» подводятся итоги проведенной работе. В сжатом виде там сформулированы основные результаты исследования. Однако, «обсуждение результатов» в этом разделе, на наш взгляд, могло быть представлено более развернуто. В частности, очень интересно было бы обсудить возможные механизмы резорбции амилоида при терапии милдронатом и ацизолом – как этот факт связан с улучшением «кислородного режима», улучшающегося под действием этих лекарств. Улучшение функции почек при терапии препаратами связано ли с локальным действием на эти органы (уменьшение накопления амилоида) или с улучшением общей гемодинамики за счет системного действия препаратов и влияния на сократительную функцию сердца? – тоже интересный вопрос, который можно было бы обсудить.

Выводы и практические рекомендации вполне обоснованы и соответствуют цели и задачам, поставленным в начале исследования.

Список использованной литературы достаточно полный. В нем представлен 181 литературный источник, в том числе 104 публикации отечественных авторов и 77 публикаций зарубежных авторов, что свидетельствует о качественном анализе современных данных по рассматриваемому в диссертации вопросу.

В приложениях к диссертации приведены количественные данные исследований, которые в тексте диссертации оформлены в виде графиков, что позволяет судить об объективности проведенного анализа полученных автором результатов.

Автореферат диссертации достаточно полно отражает суть проведенной работы. Публикации результатов исследования в научной печати, в том числе и в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, также полно отражают данные, полученные автором.

Из замечаний к диссертации считаем нужным отметить следующие:

- Из обзора литературы следует убрать описание разработанных автором моделей нефропатической формы амилоидоза у сирийских хомяков, поскольку это относится к собственным результатам исследования диссертанта.

- Есть вопросы к некоторым формулировкам. Например, вызывает сомнение термин «генерализованный нефропатический амилоидоз». Он генерализованный или нефропатический?. На наш взгляд, лучше использовать термин «системный амилоидоз с преимущественным поражением почек», хотя он и более громоздкий. Автор использует термин «водовыделительная функция почек» в отношении характеристики диуреза и клубочковой фильтрации, хотя эти функции относятся и к азотовыделительной функции почек, тем более, что рассчитываются с использованием концентраций креатинина в крови и моче. Характеристиками водовыделительной функции почек могут считаться клиренс и реабсорбция свободной воды.

- В ряде таблиц нет названия.

- В таблицах, графиках и тексте следует ввести обозначения статической достоверности различий между группами. Хотя статистический анализ различий проводился, о чем указано в главе «Материал и методы исследования», данные этого анализа в тексте диссертации практически не представлены.

- В тексте диссертации имеется ряд стилистических и орфографических ошибок.

Тем не менее, изложенные замечания не касаются сути работы, которую можно оценить, как качественное научное исследование. Они касаются лишь оформления работы и существенно не влияют на ее общую оценку.

В целом представленную диссертацию можно охарактеризовать как завершенное научное исследование, выполненное на современном научном уровне, содержащее новые интересные научные данные, связанные с разработкой новых экспериментальных моделей на животных и оценкой эффективности медикаментозной терапии препаратами с антиоксидантной и антигипоксической активностью. Диссертация хорошо иллюстрирована большим количеством рисунков и таблиц, позволяющим легко воспринимать изложенный материал.

Заключение. Диссертация Кисиевой Залины Ахсарбековны «Функционально-морфологическая характеристика, экспериментальная профилактика и терапия моделей нефропатического типа амилоидоза у сирийских хомяков» является законченным квалификационным научным исследованием, имеющим значение для развития проблемы лечения амилоидоза с преимущественным поражением почек с помощью фармакологических препаратов, воздействующих на интраорганный гемодинамику и антигипоксическую резистентность органа, обладающим научной новизной и практической значимостью. Диссертация соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения

искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 –
патологическая физиология.

Зав. отделом экспериментального моделирования
урологических заболеваний Научно-исследовательского института
урологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «Федеральный
медицинский исследовательский центр им. П.А.Герцена»
Минздрава России, профессор

В.И.Кирпатовский

«3» марта 2015

Кирпатовский Владимир Игоревич.

Адрес – 127566, Москва, Северный бульвар, д. 19а, кв. 27.

Тел. - +7- 916-488-1413. E-mail – vladkirp@yandex.ru.

Место работы – Научно-исследовательский институт урологии им.
Н.А.Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный медицинский исследовательский центр им П.А.Герцена» Министерства
здравоохранения России.

Подпись проф. В.И.Кирпатовского заверяю

Ученый секретарь НИИ урологии им. Н.А.Лопаткина –

Филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский
центр им. П.А.Герцена» Минздрава России, к.м.н.



Е.В.Зайцевская