

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Т.Д. на диссертационную работу Земляного Владлена Михайловича на тему: Экспериментальные алкоголь-индуцированные нефропатия и кардиопатия (моделирование, патогенез, профилактика)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология в диссертационный совет 24.2.318.01 на базе Государственного медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Актуальность исследования

Хроническое употребление алкоголя остаётся одной из наиболее распространённых медико-социальных проблем, влияя на заболеваемость и смертность взрослого населения в большинстве стран мира. Среди наиболее уязвимых органов при хроническом воздействии этанола выступают печень, почки и сердечно-сосудистая система, являющиеся ключевыми мишенями для развития токсико-метаболических нарушений. Хроническая алкоголизация способствует формированию полиорганных дисфункций, нарушению водно-электролитного обмена, активации процессов перекисного окисления липидов, дестабилизации системной гемодинамики. Особую актуальность приобретает изучение патогенеза алкоголь-индуцированных повреждений в сочетании с заболеваниями внутренних органов, в частности почек и сердца, поскольку воздействие алкоголя и его метаболитов утяжеляют течение патологических процессов при исходной патологии органов.

Экологическая обстановка в ряде регионов России, включая Северную Осетию, с высокой степенью загрязнения тяжёлыми металлами, сочетающаяся с высокой распространённостью злоупотребления алкоголем, создаёт предпосылки для формирования сложных полиэтиологических форм нефропатий и кардиопатий. На этом фоне недостаточно изученной остаётся проблема ранней профилактики токсико-метаболических повреждений и поиска эффективных патогенетических коррекционных средств.

Одним из перспективных агентов в этом направлении является мелатонин, обладающий выраженными антиоксидантными, противовоспалительными и мембранопротекторными свойствами. Однако его возможности в условиях

комбинированной токсической и иммуновоспалительной нагрузки оставались недостаточно изученными.

Таким образом, поставленная в диссертационной работе проблема по изучению алкоголь-индуцированного поражения органов, а также в комбинации с другими повреждающими факторами и поиск патогенетически обоснованного метода коррекции возникших нарушений является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна работы заключается в создании и патентовании новых экспериментальных моделей алкоголь-индуцированных нефропатий и кардиопатий на фоне аутоиммунного воспаления и свинцовой интоксикации, а также в обосновании эффективности профилактического применения мелатонина для защиты органов-мишеней от многофакторного повреждения. Впервые комплексно исследовано влияние мелатонина на процессы водно-электролитного обмена, оксидативного стресса, гемодинамики и морфологические изменения при комбинированных вариантах патологии.

Автором показано, что в условиях ХАИ развивается токсическая нефропатия, проявляется протеинурией и нарушением клубочковой фильтрации. При аутоиммунном нефрите и токсическом действии свинца хроническая алкогольная интоксикация повышает выраженность нефропатии, что подтверждается не только исследованием по оценке функции почек, но и морфологически.

Автором показано, что при моделировании ХАИ отмечается повышение среднего артериального давления, за счет увеличения удельного периферического сосудистого сопротивления, отмечается снижение сердечного и ударного индексов, и развитие кардиопатии.

Применение мелатонина в ежедневной дозе 10 мг/кг при создании модели ХАИ вызывает улучшение показателей экскреции воды, натрия и калия, способствуя профилактике основных функциональных изменений ренальной системы. В условиях аутоиммунного нефрита и свинцовой интоксикации

мелатонин оказывал также нефропротективное действие, а также кардиопротективное действие.

Таким образом, проведённое исследование решает поставленные задачи, а сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации заслуживают высокой оценки и не вызывают сомнений в их достоверности.

Обоснованность и достоверность основных положений диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объёмом экспериментальных наблюдений, наличием контрольных и опытных групп, строгим соблюдением принципов доказательной медицины, применением валидированных моделей хронической алкогольной интоксикации, аутоиммунного воспаления и свинцовой интоксикации. Для верификации морфофункциональных нарушений использован комплекс современных физиологических, биохимических, патоморфологических и статистических методов, соответствующих требованиям современных экспериментальных исследований. Применение воспроизводимой модели хронической алкогольной интоксикации с использованием ингибитора алкогольдегидрогеназы (амида изовалериановой кислоты) позволило добиться стабильного и контролируемого токсического эффекта на органы-мишени. Введение фоновых факторов (иммунизация адъювантом Фрейнда, свинцовая нагрузка) отражает реальные многофакторные условия патологии и повышает прикладную значимость модели. Объём наблюдений, методическая проработка исследования и тщательная количественная обработка результатов обеспечивают высокую степень достоверности выводов. Результаты документированы с достаточной полнотой, иллюстрированы многочисленными таблицами, диаграммами и микрофотографиями.

В исследовании применялись метрологически обеспеченные средства измерения, стандартизированные методики и лабораторное оборудование, отвечающие современным требованиям экспериментальной медицины. Статистическая обработка данных проведена с применением адекватных методов оценки достоверности межгрупповых различий.

Результаты диссертационной работы Земляного В.М. докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровней

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, являются обоснованными, подтверждены экспериментальными данными и отражают высокий уровень подготовки соискателя.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Полученные диссертантом результаты актуальны, обладают высокой научной и практической значимостью. Работа расширяет существующие представления о механизмах формирования алкоголь-индуцированных нефропатий и кардиопатий, а также в условиях сочетания хронической алкогольной интоксикации с аутоиммунным воспалением и свинцовой интоксикацией. Экспериментально обоснована возможность применения мелатонина в качестве средства патогенетической профилактики при многофакторных токсико-метаболических повреждениях внутренних органов. Показано, что мелатонин оказывает нормализующее влияние на показатели водно-электролитного обмена, системной гемодинамики, активности процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты, а также способствует снижению выраженности морфологических повреждений в тканях почек и миокарда. Работа открывает перспективы для дальнейших исследований в области профилактики и коррекции токсико-метаболических полиорганных поражений, а также имеет практическое значение для экспериментальной патофизиологии, нефрологии и кардиологии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Земляного Владлена Михайловича изложена на 147 страницах, включает введение, главу обзора литературы, главу описания материала и методов исследования, три главы с изложением собственных экспериментальных данных, заключение с обсуждением результатов, выводы,

практические рекомендации, список использованных источников и приложения.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен аналитический обзор литературы по вопросам хронической алкогольной интоксикации, её влияния на функции почек и сердечно-сосудистой системы, а также взаимодействия этанола с аутоиммунными процессами и токсическим действием тяжёлых металлов. Освещены патогенетические механизмы, лежащие в основе токсико-метаболических нарушений. Проанализированы перспективы профилактического применения мелатонина как средства патогенетической защиты органов-мишеней. Литературный обзор отличается полнотой охвата, обоснованной оценкой источников и логическим построением, подчёркивающим необходимость проведения собственных исследований.

Во второй главе представлено описание экспериментальных моделей и применённых методов исследования. Подробно изложены способы моделирования хронической алкогольной интоксикации с использованием ингибитора алкогольдегидрогеназы (амида изовалериановой кислоты), аутоиммунного воспаления почек и свинцовой интоксикации. Описаны методы оценки водно-электролитного обмена, системной гемодинамики, процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности и морфологических изменений тканей. Методы исследования характеризуются современностью, информативностью и соответствуют поставленным задачам.

Третья глава посвящена экспериментальному изучению влияния хронической алкогольной интоксикации на функциональное состояние почек и сердечно-сосудистой системы. Представлены условия создания модели хронической алкогольной интоксикации с использованием этанола и амида изовалериановой кислоты. Даны характеристики нарушений водно-электролитного обмена, системной гемодинамики, процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты. Освещены морфологические изменения в почках и миокарде. Особое внимание уделено

анализу протекторного действия мелатонина на развитие указанных нарушений. Материал представлен полно, с применением таблиц, графиков и микрофотографий, демонстрирующих основные результаты.

Четвёртая глава отражает особенности формирования нефропатии и кардиопатии при сочетании хронической алкогольной интоксикации и аутоиммунного воспаления. Показано усугубление функциональных и морфологических нарушений при комбинированном воздействии и продемонстрирован протекторный эффект мелатонина. Представленные результаты логично систематизированы и подкреплены иллюстративным материалом.

Пятая глава посвящена изучению особенностей формирования нефропатии и кардиопатии при сочетанном воздействии хронической алкогольной интоксикации и свинцовой интоксикации. Показано, что свинцовая нагрузка на фоне ХАИ усугубляет нарушения водно-электролитного обмена, усиливает перекисное окисление липидов, приводит к более выраженным морфологическим повреждениям в почечной ткани и миокарде. Проанализированы изменения частоты сердечных сокращений, системного артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления, ударного и сердечного индексов. Установлено, что применение мелатонина в данных условиях оказывает выраженное протекторное действие, снижая степень функциональных, биохимических и морфологических нарушений. Результаты представлены полно и наглядно, сопровождаются таблицами, графиками и микрофотографиями.

В заключительной части диссертации обсуждаются полученные результаты в свете современных представлений о патогенезе хронической алкогольной интоксикации и мультифакторных токсических поражений. Обсуждаются механизмы защитного действия мелатонина, связанного не только с антиоксидантной активностью, но и с нормализацией гемодинамики, снижением эндотелиальной дисфункции, стабилизацией клеточных мембран и модуляцией иммунных реакций. Мелатонин рассматривается как перспективное средство патогенетической профилактики многофакторных повреждений органов-мишеней. Сформулированные выводы логично вытекают

из результатов работы, полностью соответствуют поставленным целям и задачам и подтверждают высокую степень обоснованности проведённого исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования обладают высокой научной и прикладной значимостью. Они могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза хронической алкогольной интоксикации и сочетанных токсических повреждений органов-мишеней, для разработки профилактических стратегий при полиорганных поражениях, индуцированных хроническим употреблением этанола и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, экспериментальной апробации мелатонина в качестве средства патогенетической профилактики в условиях токсико-иммунного повреждения, а также создания новых моделей для оценки полиорганной дисфункции при многофакторной токсической нагрузке.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 7 в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук. Одна из публикаций индексируется в международной базе данных Scopus.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с установленными требованиями и даёт объективное представление о её научной новизне и практической значимости.

Вопросы и замечания

Несмотря на высокую научную и практическую значимость работы, при ознакомлении с диссертацией В.М. Земляного можно отметить ряд моментов, требующих уточнения или обсуждения:

- В ряде графических материалов отсутствуют доверительные интервалы и обозначения межгрупповых различий, что снижает наглядность статистического анализа результатов. Так, непонятна достоверность различий на всех гистограммах.
- В тексте встречаются единичные стилистические неточности, в частности использование сочетания "антиокислительная система" вместо общепринятого "антиоксидантная система".

Вопросы к диссертанту

1. Автором показано, что при ХАИ происходит повышение концентрации калия в крови и увеличение экскреции калия. Что является причиной гиперкалиемии?
- 3 Автор использовал оригинальную методику моделирования аутоиммунного нефрита. Как было доказано развитие именно аутоиммунного нефрита, а не вторичные изменения в почках в ответ на воспаление, которое неизбежно возникало в месте введения адьюванта Фрейнда?
2. В какой мере нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы являются по мнению автора прямым токсическим действием хронической алкогольной интоксикации, а в какой нарушении водно-электролитного баланса?
3. Имеются ли у вас данные или предположения о степени обратимости выявленных морфофункциональных нарушений после прекращения токсической нагрузки и о возможной роли мелатонина в процессах репарации?

Указанные вопросы и замечания не являются принципиальными, не снижают научной новизны, теоретической и практической значимости исследования и не влияют на общую высокую оценку проделанной работы.

Заключение

Диссертационная работа Земляного Владлена Михайловича «Экспериментальные алкоголь-индуцированные нефропатия и кардиопатия (моделирование, патогенез, профилактика)» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно.

Диссертация содержит новое решение актуальной научной задачи: экспериментального моделирования, изучения патогенеза и профилактики поражений почек и сердечно-сосудистой системы при хронической алкогольной интоксикации, в том числе в сочетании с аутоиммунным воспалением и токсическим действием тяжёлых металлов, что имеет существенное значение для развития патологической физиологии, нефрологии и экспериментальной токсикологии.

Диссертация В.М. Земляного по своей форме, методологическому уровню, научному содержанию и актуальности полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор диссертации, Земляной Владлен Михайлович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 — патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии
с курсом клинической патофизиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Власов Тимур Дмитриевич

« 06 »

05

20

г.

Подпись руки заверяю:

Специалист по кадрам

А. Пищелёва

05

2023 г.

Почтовый адрес организации: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8