

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Исачкиной Алины Николаевны «Особенности регуляции микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на перитонеальном диализе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.01.29 – нефрология

### **Актуальность избранной диссертантом темы**

Диссертационная работа Исачкиной А.Н. посвящена важным проблемам физиологии и нефрологии – изучению особенностей микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической болезнью почек и разработке нового режима перитонеального диализа. Хорошо известно, что при хронической болезни почек 4-5 стадий наиболее актуальной проблемой является развитие у пациентов сердечно-сосудистой патологии. В плазме крови больных накапливается большая группа веществ, объединяемых общим названием «уремические токсины». Циркулируя в сердечно-сосудистой системе, они оказывают выраженный негативный эффект на миокард и стенку кровеносных сосудов, приводя к кардиомиопатии и способствуя развитию артериальной гипертензии. Длительное воздействие уремических токсинов приводит к

нарушению структуры и функции кровеносных сосудов, в стенке артерий и артериол экспрессируется коллаген, что является причиной ремоделирования внеклеточного матрикса и кальцификации стенки артерий.

По современным представлениям, высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с хронической болезнью почек связана не только с сосудистой кальцификацией, но и с эндотелиальной дисфункцией, представляющей собой системный процесс, включающий ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации и сопровождающийся сужением сосудов и структурной перестройкой микроциркуляторного русла. Стойкий повышенный тонус микрососудов приводит к снижению кровотока в тканях, гипоксии и негативным сдвигам метаболизма.

Микроциркуляторный кровоток у пациентов с хронической болезнью почек слабо изучен. В литературе отсутствуют комплексные исследования по данной проблеме, имеются лишь единичные работы, освещающие отдельные аспекты изменений микрокровотока по мере развития хронической болезни почек. Данных о перфузии тканей у больных с хронической болезнью почек недостаточно, а об изменениях механизмов регуляции микрокровотока и потреблении тканями кислорода - практически нет. Не установлена роль различных уремических токсинов в изменении чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к вазодилататорам эндотелиального происхождения.

Таким образом, полученные автором результаты изучения кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек представляют не только научно-теоретический интерес, но и значимы для клиницистов, поскольку подобные больные нуждаются не только в диализе, но и в корригирующей терапии.

Проведение постоянного амбулаторного перитонеального диализа в стандартном режиме у пациентов с хронической болезнью почек предусматривает обмен диализирующего раствора не менее четырех раз в сутки, при этом один обмен должен проводиться днем, что создает определенные неудобства и ограничивает возможности трудоустройства

больных. Многие вопросы, касающиеся возможных изменений режима перитонеального диализа, остаются нерешенными

Все вышеизложенное дает основания утверждать, что исследования параметров кровотока и механизмов его регуляции в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек и разработка новых схем лечения пациентов методом перитонеального диализа с целью их максимальной социальной адаптации является актуальными научными проблемами как с теоретической, так и практической точек зрения.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна результатов и основных выводов диссертационной работы состоит в том, что впервые у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом, зарегистрированы данные о величинах кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, кислородной сатурации крови, экстракции и скорости потребления кислорода тканями.

Автором показано, что при хронической болезни почек происходит модификация механизмов регуляции микрокровотока. Впервые проведен анализ механизмов регуляции кровотока в микрососудистой сети кожи у пациентов с хронической болезнью почек и рассчитаны величины миогенного, нейрогенного и эндотелий-зависимого компонентов сосудистого тонуса.

Впервые установлено, что в повышении миогенного тонуса сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек важную роль играют кардиотонические стероиды. Автором выявлена высокая концентрация маринобуфагенина в плазме крови пациентов и показана корреляционная связь между концентрацией маринобуфагенина и величиной миогенного тонуса микрососудов. Раскрыт механизм действия маринобуфагенина на гладкомышечные клетки сосудов, заключающийся в ингибировании насосной и активации сигнальной функции Na-K-АТФазы миоцитов.

Доказано, что увеличение эндотелий-зависимого тонуса сосудов микроциркуляторного русла наблюдается вследствие эндотелиальной дисфункции и снижения в связи с этим продукции эндотелиоцитами NO, а также в результате повышения концентрации фосфатов в плазме крови.

Автором разработана новая схема проведения постоянного амбулаторного перитонеального диализа, позволяющая обеспечить максимальную социальную адаптацию пациентов с хронической болезнью почек без ухудшения транспортных свойств брюшины и сохранением адекватности диализа.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность представленных результатов и сформулированных автором выводов подтверждаются значительным объемом современных клинических, лабораторных и физиологических исследований, адекватных поставленной цели и задачам исследования и достаточным объемом выборки.

Для получения результатов использовались разрешенные методы исследования, которые проводились с применением сертифицированных приборов и оборудования и включали как широко используемые в клинике, так и узкоспециализированные.

Обоснованность положений и выводов работы подтверждается полученными результатами, применением корректных методов анализа и статистической обработки данных.

Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийских и международных конференциях. По теме диссертации имеется достаточное количество печатных работ (из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России). Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы представлена полученными фундаментальными знаниями о параметрах и механизмах регуляции микрокровоотока в тканях пациентов с хронической болезнью почек. В

диссертации Исачкиной А.Н. подробно раскрыта роль кардиотонических стероидов в повышении миогенного тонуса микрососудов, а также значение высокой концентрации фосфатов в увеличении эндотелийзависимого тонуса. Полученные данные вносят существенный вклад в понимание процессов, происходящих на уровне микроциркуляторного русла и ограничивающих как амбулаторного перитонеального диализа, позволяющая обеспечить максимальную социальную адаптацию пациентов с хронической болезнью почек без ухудшения транспортных свойств брюшины и сохранением адекватности диализа.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность представленных результатов и сформулированных автором выводов подтверждаются значительным объемом современных клинических, лабораторных и физиологических исследований, адекватных поставленной цели и задачам исследования и достаточным объемом выборки.

Для получения результатов использовались разрешенные методы исследования, которые проводились с применением сертифицированных приборов и оборудования и включали как широко используемые в клинике, так и узкоспециализированные.

Обоснованность положений и выводов работы подтверждается полученными результатами, применением корректных методов анализа и статистической обработки данных.

Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийских и международных конференциях. По теме диссертации имеется достаточное количество печатных работ (из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России). Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы представлена полученными фундаментальными знаниями о параметрах и механизмах регуляции микрокровотока в тканях пациентов с хронической болезнью почек. В

применявшиеся клинические и лабораторные методы исследования с приведением ссылок на авторитетные отечественные и зарубежные источники. Для оценки параметров и анализа механизмов кровотока в сосудах микроциркуляторного русла автор использовала метод лазерной доплеровской флоуметрии. Для оценки активности Na/K-АТФазы применялся сканирующий спектрофотометр Beckman DU а для исследования концентрации маринобуфагенина использовали метод иммунофлюоресцентного анализа (Delfia).

Результаты исследования представлены в трех главах. В первой из них описаны параметры кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение перитонеальным диализом. Показано, что у этих больных снижены перфузия тканей, кислородная сатурация крови и тканевой гематокрит. В главе «Регуляция микроциркуляторного кровотока у пациентов с ХБП» представлены данные о механизмах регуляции микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической болезнью почек. Подробно описаны изменения миогенного, нейрогенного и эндотелийзависимого механизмов регуляции сосудистого тонуса и причины, приводящие к их повышению. В пятой главе представлены результаты изучения влияния адаптированного режима перитонеального диализа на транспортные характеристики брюшины. Показано, что адаптированный режим перитонеального диализа не приводит к ухудшению микроциркуляторного кровотока, при этом сохраняются транспортные свойства брюшины и адекватность диализа.

В обсуждении и заключении автор проводит анализ собственных результатов, сопоставляя их с данными из научной литературы, и дает сжатую оценку результатам исследования.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы, которые делает автор, резюмируют полученные данные, отражают поставленные задачи, обоснованы и логично вытекают из представленных результатов.

### **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертации.**

Полученные автором результаты о характере кровотока в сосудах микроциркуляторного русла тканей кисти у пациентов с хронической болезнью могут быть использованы в качестве основы для проведения научных исследований в лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук.

Результаты исследования, а именно, разработанный автором адаптированный режим перитонеального диализа предлагается шире использовать в практической работе в учреждениях здравоохранения, осуществляющих лечение больных с хронической болезнью почек – отделениях диализа Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Институте нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова.

Полученные новые данные о механизмах регуляции микрокровоотока на фоне снижения перфузии у пациентов с хронической болезнью почек, связанные с изменением продукции эндотелием вазодилататоров и ингибированием кардиотоническими стероидами Na-K-АТФазы сосудистых гладкомышечных клеток, могут быть использованы в научно-исследовательской работе сотрудников кафедр и в учебном процессе (лекционный курс и практические занятия) студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов медицинских ВУЗов по курсу нормальной и патологической физиологии.

### **Замечания и вопросы**

При ознакомлении с диссертацией Исачкиной А.Н. возникло замечание, которое, однако, не носит принципиального характера и не умаляет достоинств представленной работы.

Для оценки параметров и анализа регуляторных механизмов микрокровотока автор использовала метод лазерной доплеровской флоуметрии, при этом оценивался только кожный кровоток. Хотелось бы услышать мнение автора о том, почему изучался именно кожный микрокровоток и почему автор ограничилась одним методом исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Исачкиной Алины Николаевны «Особенности регуляции микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на перитонеальном диализе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.01.29 – нефрология, по своей научной цели, использованным методам исследования, полученным результатам является законченным научным квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальных научных задач – выявление причин и закономерностей изменения регуляторных механизмов кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек и физиологическое обоснование нового режима перитонеального диализа с целью обеспечения социальной адаптации пациентов.

По своей актуальности, достоверности результатов, обоснованности выводов и научно-практической значимости диссертация Исачкиной А.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор Исачкина Алина Николаевна заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.01.29 – нефрология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры патологической физиологии с курсом клинической физиологии и научно-



исследовательского института нефрологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Профессор кафедры патологической физиологии с курсом клинической физиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Николай Николаевич Петрищев

Подпись руки заверяю: Н.Н. Петрищев  
Вед. документовед: Светлана Викторовна

«17» 04 2017.

Директор научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Алексей Владимирович Смирнов

Подпись руки заверяю: Смирнова АВ  
Спец. по кадрам: Ульяна ИА Визукина  
«17» 04 2017.

Почтовый адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Контактные телефоны: 8 (812) 338 6901, 8 (812) 338 7035

E-mail: pathophysiology@yandex.ru, nii\_nephrologii@mail.ru