

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ГБУЗ МКНЦ

имени А.С. Логинова ДЗМ

Флинт-корп. РАН профессор

И.Е. Хатьков



«26» 10 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно - практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертационную работу Захарова Егора Владимировича на тему: «Эффективность неселективных гемосорбентов при полиорганной недостаточности у собак со злокачественными новообразованиями», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Работа Захарова Егора Владимировича посвящена совершенствованию эффективности методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) собак с сепсисом и полиорганной недостаточностью, развившихся на фоне онкологического заболевания. В настоящее время методы ЭКД занимают важное место в комплексном лечении пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточности. Свою эффективность продемонстрировали различные сорбенты, способные элиминировать из кровотока медиаторы и триггеры воспаления. Современные достижения в области разработки новых и модификации предложенных ранее сорбентов привели к тому, что гемоперфузия на сегодняшний день имеет ряд преимуществ перед другими неселективными методами экстракорпоральной детоксикации при лечении сепсиса. Как известно, пациенты со злокачественными новообразованиями имеют более высокий риск развития гнойно-септических осложнений и худший прогноз течения сепсиса, что вероятно, связано с состоянием иммуносупрессивными состояниями, обусловленные, самим заболеванием и побочными эффектами противоопухолевого лечения. Несмотря на важность этой проблемы существует ограниченное количество исследований, в которых изучались бы методы ЭКД онкологических пациентов с сепсисом или септическим шоком. Поэтому отработка

режимов детоксикации с использованием известных и перспективных отечественных гемосорбентов на модельных животных со спонтанными опухолями и развывшимся сепсисом и полиорганной недостаточности в результате хирургического или консервативного противоопухолевого лечения является актуальным.

Целью работы явилась сравнительная характеристика эффективности и безопасности трех современных неселективных, используемых при гемоперфузии у собак с сепсисом, полиорганной недостаточностью и опухолевым заболеванием.

В соответствии с поставленной целью, в диссертации сформулированы конкретные задачи исследования: изучение динамики содержания бактериального токсина и цитокинов у больных собак до и после процедуры гемоперфузии. Оценка изменения биохимических показателей на фоне процедуры гемоперфузии. Изучение гемосовместимости сорбентов. Сравнение эффективности трех гемосорбентов. Разработка показаний и критериев оценки эффективности гемоперфузии при сепсисе и полиорганной недостаточности.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность результатов, полученных Захаровым Е.В. в процессе выполнения диссертационной работы, обеспечена и подтверждена применением проверенных, аттестованных научных приборов и современных методов анализа физиологических, биохимических и иммунологических параметров у собак, статистической математической обработкой результатов исследований. Научные положения, выводы и результаты работы соискателя обоснованы и не противоречат полученным результатам. В работе использованы группы животных достаточные для получения достоверных данных.

С учетом вышеизложенного научные положения и результаты, основные выводы, приведенные в работе, следует считать обоснованными и достоверными.

#### **Структура и содержание диссертации**

Рецензируемая работа представлена в объеме 124 страницы машинописного текста, и изложена по традиционному плану: содержит введение, состоящее из актуальности темы, целей и задач исследования, научной новизны и практической значимости темы, обзора литературы, результатов исследования, обсуждения (заключения), выводов и списка литературы, содержащего 110 источников (16 отечественных и 94 зарубежных). Работа иллюстрирована 48 рисунками и 30 таблицами.

Автором диссертации в обзоре литературы показано, что в настоящее время гемоперфузия является перспективным направлением в лечении сепсиса. На экспериментальных моделях, рядом авторов, была исследована и показана важная роль

медиаторов воспаления в развитии сепсиса. Ингибирование этих медиаторов улучшало выживаемость животных с сепсисом или эндотоксическим шоком. Чаще всего, для этого используют доступные угольные сорбенты, которые обладают высокой сорбционной емкостью, однако характеризуются низкой гемосовместимостью. Большой интерес в этом плане представляют новые отечественные гемосорбенты типа Стиросорб, полученные на основе нанотехнологий. Предварительные экспериментальные данные ряда авторов свидетельствуют о высокой гемосовместимости сорбентов и их способности эффективно элиминировать из кровотока медиаторы и триггеры воспаления. Однако, многообещающая противовоспалительная терапия, а также антитела к экзогенным липополисахаридам и эндогенным медиаторам воспаления (TNF и IL-1) не показала существенных клинических преимуществ в борьбе против высокой смертности от сепсиса. Комплексную терапию сепсиса в последние годы рекомендуется дополнять методами экстракорпоральной детоксикации.

В разделе «Материалы и методы» дана подробная характеристика включенных в исследование животных, описаны варианты злокачественных новообразований и их гистологические типы. Описаны материалы, методики, аппаратуры, используемые для оценки эффективности сорбентов: полистирольного «Стиросорба-514», угольного «ВНИИТУ- 1» и «Овосорба».

В разделе «Результаты исследования» автор показал, что удаление медиаторов воспаления способствует улучшению выживаемости собак со злокачественными новообразованиями при сепсисе. В нескольких клинических исследованиях была подтверждена корреляция между уровнями циркулирующих воспалительных цитокинов и исходом заболевания у пациентов с сепсисом. По данным, представленным автором диссертации в литературном обзоре - ряд специалистов пришли к выводу о целесообразности разработки для терапии сепсиса колонок на основе неселективных гемосорбентов, позволяющих удалять из организма больного не только эндотоксин, но и избыток медиаторов воспаления, участвующих в инициации и развитии каскада воспалительных реакций. Результаты работы свидетельствуют: при применении процедуры гемоперфузии (ГП) у больных животных со злокачественными новообразованиями нормализуется ряд клинических показателей - снижение частоты сердечных сокращений, модулирование диастолического, снижение систолического и среднего артериального давлений (АД). Этот положительный эффект у большинства собак сохранялся и на следующие сутки после проведения процедуры, проявляясь в значительном снижении исходных, повышенных параметров систолического и среднего АД. Во всех группах с тремя изучаемыми сорбентами наблюдали изменение

биохимических параметров сыворотки крови: снижалась концентрация креатинина на 38%, 11% и 6% соответственно. Через сутки, у животных после ГС с сорбентом «Стиросорб-514» отмечали значительное улучшение когнитивных показателей реактивности собак на внешние раздражители. Значимое снижение концентрации в крови общего билирубина (на 33%) и панкреатической амилазы (на 44%) было статистически достоверно только при использовании колонки со «Стиросорбом-514». Колонки с сорбентами «ВНИИТУ-1» и «Стиросорб-514» эффективно удаляли бактериальный липополисахарид из сыворотки крови от 81% до 100% соответственно. Автор работы показал, что применение полистирольной колонки со «Стиросорб-514» оказалось с более продолжительным эффектом детоксикации.

Снижение значений мочевины отмечалось только при использовании угольной колонки «ВНИИТУ-1». Автором показано в работе, что использование колонки со «Стиросорб-514» воздействовало на организм больных животных более эффективно в сравнении с углеродной колонкой и колонкой «Овосорб»: снижение панкреатической амилазы в сыворотке крови было эффективнее на 81% и 95%, общего билирубина - на 51% и 39% соответственно. Эти факты свидетельствуют о снижении интенсивности воспалительного процесса в поджелудочной железе и печени пациентов, что можно расценивать как позитивный системный ответ организма на терапевтическое воздействие процедуры ГП, в том числе, и удаление циркулирующих триггеров воспаления.

Далее автор уделил особое внимание изучению стимуляции свертывания крови, так как по литературным данным, при применении углеродных сорбентов при проведении ГП необходима достаточная доза гепарина. Оказалось, при использовании колонки «Стиросорб-514» доза гепарина для проведения ГС существенно ниже, по сравнению с угольным сорбентом, а в некоторых случаях и вообще отсутствует необходимость в использовании антикоагулянтов, и это обусловлено лучшей гемосовместимостью данного сорбента.

Для выяснения воздействия гемоперфузии на иммунологические параметры пациентов, автором работы изучена динамика функциональных характеристик нейтрофилов. Для всестороннего анализа указанного аспекта функциональной клеточной активности автором в работе использованы стимуляторы фагоцитоза различного происхождения: гранулированный латекс, бактерии *L. acidophilus* и дрожжи. Результаты исследования показали: после гемоперфузии через колонку, заполненную Стиросорб-514, наблюдалась некоторая стимуляция поглотительной активности фагоцитов, циркулирующих в крови, сопровождающаяся усилением бактери- и фунгицидной активности иммунокомпетентных клеток.

В разделе «Заключение» кратко изложен и проанализирован с привлечением литературных данных материал диссертации. На основании полученных данных автор приходит к обоснованному выводу о том, что применение гемосорбента «Стиросорб-514» для собак с признаками развития органной недостаточности на фоне злокачественного опухолевого процесса способствовало более эффективному снижению в сыворотке крови бактериального липополисахарида, панкреатической амилазы и общего билирубина в сравнении с углеродным сорбентом «ВНИИТУ-1» и сорбентом «Овосорб». Гемоперфузия через этот сорбент не сопровождалась признаками усиления свертывания крови и повреждений эритроцитов, ведущих к их гемолизу. Подводя итоги проведенных диссертантом исследований, можно сказать, что цель, которую автор поставил в работе, а именно дать характеристику эффективности и безопасности современных неселективных гемосорбентов, используемых при гемоперфузии у собак со злокачественными новообразованиями, сепсисом и полиорганной недостаточностью достигнута, автор из результатов, полученных при изучении трех гемосорбентов, делает вывод о преимущественной эффективности применения колонки с сорбентом Стиросорб 514 в сравнении с колонкой «ВНИИТУ-1» и сорбентом «Овосорб», как средства поддерживающей терапии при полиорганной недостаточности, а также в качестве средства детоксикации при сепсисе, опосредованном липополисахаридами.

Задачи, которые ставил перед собой автор – выполнены: показана динамика бактериального токсина до и после процедуры гемоперфузии с тремя исследуемыми сорбентами у больных собак. Оценены изменения биохимических показателей на фоне процедуры гемоперфузии. Изучена гемосовместимость трех используемых в работе сорбентов и их эффективность. Разработаны критерии оценки эффективности гемоперфузии при сепсисе и полиорганной недостаточности. Даны практические рекомендации по применению гемоперфузии в ветеринарной клинической практике.

**Научная новизна** проведенных исследований не вызывает сомнений. Впервые проведено изучение гемосовместимости трех разных сорбентов полистирольного, угольного и сорбента с биоспецифическим лигандом – овомукоидом.

Впервые проведены испытания, подтвердившие целесообразность проведения экстракорпоральной детоксикации с применением гемосорбентов у собак с полиорганной недостаточностью на фоне злокачественных новообразований.

Разработан и апробирован на собаках со злокачественными новообразованиями и с системной воспалительной реакцией макет гемосорбционной колонки на основе сорбента Стиросорб 514. Полученные результаты могут служить основанием для внедрения в клиническую практику новых эффективных сорбентов ряда Стиросорб, а именно

Стиросорб 514 и устройств для экстракорпоральной детоксикации на его основе.

**Значимость результатов для науки и практики** состоит в том, что полученные данные имеют большое значение для ветеринарной клиники, так как исследования, проведенные диссертантом, позволят использовать гемоперфузию не только при тяжелых отравлениях, но и при сепсисе у животных с опухолевыми процессами. Разработанные автором подходы внедрены в практику ветеринарной клиники ООО «Биоконтроль».

Полученные данные могут быть апробированы и в клинической практике у больных со злокачественными новообразованиями с гнойно-септическими осложнениями. Результаты, полученные Захаровым Е.В. расширяют и теоретические представления о механизмах развития сепсиса и полированной недостаточности, роли бактериального токсина и цитокинов в патогенезе сепсиса.

**По теме диссертации опубликовано** 11 печатных работ, три из них в журналах, рецензируемых ВАК, а также написан раздел в монографии. Результаты исследования доложены на 6 Всероссийских ветеринарных конференциях и 2-х международных ветеринарных конгрессах.

**Соответствие диссертации заявленной специальности.**

Диссертационная работа Захарова Егора Владимировича по содержанию и результатам выполненных исследований соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («Биологические науки») и области исследования п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п. 6. «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

**Соответствие автореферата основным положениям.**

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы и включает список из 6 опубликованных работ автора. По содержанию, структуре, объему и оформлению автореферат соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ.

Наряду с положительными сторонами диссертационной работы, есть ряд замечаний касающихся незначительного количества опечаток и несогласованностей в предложениях.

Высказанные замечания не снижают научную значимость и практическую ценность диссертационной работы.

## Заключение

Диссертационная работа Захарова Е.В. представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, выполненную на актуальную тему «Эффективность неселективных гемосорбентов при полиорганной недостаточности у собак со злокачественными новообразованиями». Научные результаты получены соискателем и имеют существенное значение для науки и практики. Выводы, сделанные автором, вытекают из существа проделанной работы и достаточно обоснованы. Актуальность темы, полученные результаты, научная и практическая значимость работы позволяют считать, что диссертация Захарова Егора Владимировича отвечает требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, изложенным в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии по хирургии протокол № 03/2020 от «20» октября 2020 г.

Заведующий центром анестезиологии - реаниматологии

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно - практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»,

Доктор медицинских наук,

В. В. Субботин

« 23 » 10 2020

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Тел: 8 (495) 304-30-39

<https://www.mknc.ru>

Подпись доктора медицинских наук Субботина Валерия Вячеславовича

«заверяю»

Ученый секретарь,

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»,

Кандидат медицинских наук



7

Т. А. Косачёва

« 23 » 10 2020