

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
К.М.Н., доцент



 Е.Д. Божкова

«25» августа 2025 г.

Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Каменщикова Николая Олеговича на тему: «Клинико-патогенетические аспекты нефропротекции оксидом азота в кардиохирургии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Каменщикова Н.О. посвящена вопросам патогенетического обоснования и клинического применения оксида азота для защиты почек при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Связанное с хирургическим вмешательством на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением в кардиохирургии и ведет к увеличению как общей заболеваемости так и смертности в этой группе пациентов (Wong B. et al., 2015). Выделяемые в настоящее время 2 субгруппы в популяции пациентов с ОПП, такие как субклиническое ОПП и ОПП со снижением почечной функции, диагностируются у 52% пациентов, при этом до 5% из них требуют проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) (O'Neal et al., 2016). Согласно современным представлениям о патофизиологии и эволюции периоперационного органного повреждения, даже субклиническое ОПП ассоциировано с осложнённым течением послеоперационного периода, увеличением продолжительности лечения и финансовых затрат, а также ростом летальности у кардиохирургических пациентов (Krebs R., Morita Y., 2020).

Развитие острого почечного повреждения у пациентов в послеоперационном периоде приводит к росту частоты инфекционных осложнений, увеличению продолжительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, росту частоты повторных госпитализаций и увеличению 30 и 90-дневной смертности (Bedford M. et

al.,2014; Hobson C.E. et al., 2009). Помимо значимого влияния на летальность в различные сроки, ОПП после кардиохирургических вмешательств приводит к значительному росту других органных осложнений. Так, в послеоперационном периоде у 79% пациентов с ОПП развиваются различные утяжеляющие течение осложнения, не связанные напрямую с почечной дисфункцией (Hobson C.E. et al., 2015).

Патофизиология ОПП является многофакторной и включает в себя целый ряд пред-, интра- и послеоперационных факторов (Pickkers P. et al., 2021). Механизмы, провоцирующее развитие ОПП, включают ишемически-реперфузионное повреждение, гипоперфузию почек, воспаление, окислительный стресс, нейрогормональную активацию, нефротоксические воздействия, повышение внутрибрюшного давления и застойные явления в почках (Ostermann M., Liu K., 2017). Развитие синдрома малого сердечного выброса и осложнения, связанные с кровотечением в послеоперационном периоде, также могут внести свой вклад в манифест ОПП.

Для профилактики ОПП исследовались как фармакологические, так и нефармакологические вмешательства (Joannidis M. et al., 2017). Следует отметить, что в большинстве исследований имеются существенные ограничения по числу включенных пациентов, зачастую были использованы разные критерии включения, на различных этапах имелась значительная вариабельность применяемых доз препаратов, при этом в качестве конечных точек использовались разные клинические исходы и разные критерии для определения ОПП (Ostermann M. et al., 2020). Поиск оптимальной стратегии адьювантной защиты органов продолжается. Чрезвычайно перспективно идентифицировать потенциальные фармакологические агенты, которые являются прямыми триггерами и/или медиаторами реализации органопротекторного эффекта во время кардиохирургических операций. Благодаря своим биологическим свойствам NO может быть использован в качестве средства для периоперационной защиты органов и тканей, в частности, для снижения частоты и выраженности ОПП (Ogawa T. et al., 2001; Yamasawa H. et al., 2005).

Однако, до настоящего времени исследований, ставившей своей целью разработку и внедрение в клиническую практику патогенетически обоснованной технологии кондиционирования оксидом азота как метода адьювантной нефропротекции у кардиохирургических больных не проводилось, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в мировой научной практике выполнены фундаментальные клинко-экспериментальные исследования, в которых представлена модель и проведен анализ субклеточных эффектов технологии кондиционирования

оксидом азота. Определены внутриклеточные механизмы медиаторного и эффекторного действия кондиционирования оксидом азота для адьювантной защиты субклеточных органелл при проведении искусственного кровообращения. Соискателем впервые выполнен клинический блок исследований, в котором проанализированы эффекты оксида азота на частоту органного повреждения у пациентов общей популяции и с исходной почечной дисфункцией в кардиохирургии. Автором впервые дано научное обоснование применения технологии плазмохимического синтеза оксида азота для периоперационной органопротекции в сердечно-сосудистой хирургии.

Детализируя научную новизну диссертации Николая Олеговича Каменщикова, необходимо отметить, что автором впервые выполнена комплексная оценка безопасности кондиционирования оксидом азота у пациентов общей популяции и с исходной почечной дисфункцией при кардиохирургических операциях; изучен митохондриальный дистресс в качестве фундаментальной основы периоперационного ренального повреждения, а также таргетной точки воздействия органопротективных технологий в сердечно-сосудистой хирургии; дана оценка влияния кондиционирования оксидом азота на тяжесть митохондриального повреждения, клеточное дыхание и клеточный фенотипический репрограмминг почечной паренхимы в экспериментальной модели на животных; дана оценка влияния кондиционирования оксидом азота на выраженность почечного повреждения, оценённого по биомаркерной панели, функциональному статусу и морфометрическим признакам; изучено влияние кондиционирования оксидом азота на выраженность процессов апо-, пиро- и некроптоза в органах-мишенях; изучено влияние периоперационного кондиционирования оксидом азота на обмен оксида азота при кардиохирургических операциях у пациентов с хронической болезнью почек; доказана эффективность периоперационного кондиционирования оксидом азота для снижения частоты острого почечного повреждения и снижения выраженности субклинического острого почечного повреждения при кардиохирургических операциях в общей популяции пациентов, а также у пациентов с хронической болезнью почек; изучены частота и тяжесть экстраренальных органных осложнений, а также основные показатели исходов кардиохирургических операций у пациентов контрольной и NO групп. При выполнении данной работы автором получено 12 патентов РФ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Диссертационная работа Каменщикова Николая Олеговича представляет результаты серии одноцентровых, проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований применения оксида азота для адьювантной нефропротекции в кардиохирургии и состоит из 3 частей: клинической №1 (проверка первичной гипотезы), экспериментальной и клинической №2.

В клиническую часть №1 вошло 96 пациентов. В экспериментальной части научной работы представлены и проанализированы данные, полученные в эксперименте на 24 животных. В клиническом исследовании №2 представлены и проанализированы данные 136 пациентов. Достаточная статистическая мощность исследования (90% для первичной конечной точки) и высокий методический и методологический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

В ходе исследования был проведён всесторонний анализ данных, полученных от пациентов и экспериментальных животных, а также осуществлено достаточное количество наблюдений с применением современных методов исследования. Статистические методы, использованные в исследовании, полностью соответствуют поставленным задачам.

Положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, отражают основные результаты проведённого исследования и полностью соответствуют поставленным задачам и основаны на глубоком анализе полученных данных.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Теоретическая значимость заключается в фундаментальном научном обосновании применения технологии кондиционирования оксидом азота для периоперационной органопротекции в сердечно-сосудистой хирургии, а также в подтверждении эффективности применения отечественного аппаратно-технического комплекса для генерации оксида азота и обеспечения данной технологии. Теоретически и практически значимым аспектом работы является научное обоснование применения технологии синтеза оксида азота в газовом разряде из воздуха для периоперационной органопротекции в сердечно-сосудистой хирургии. Кроме этого, автором определены потенциальные клинические механизмы действия оксида азота для адъювантной защиты почек, что, безусловно, отражает значимость диссертационного исследования, как для медицинской науки, так и для практического применения.

Несомненную практическую значимость имеют и определенные диссертантом группы пациентов-респондеров, в которую вошли как общая популяция кардиохирургических пациентов, а также пациенты с исходной хронической болезнью почек для применения технологии периоперационного кондиционирования оксидом азота с использованием аппарата синтеза оксида азота для нефропротекции в сердечно-сосудистой хирургии.

Полученная в результате выполнения научной работы доказательная база по органопротективным эффектам подтверждает возможность применения кондиционирования оксидом азота в отечественной и мировой кардиохирургической практике. Разработанная и научно обоснованная автором

технология имеет потенциал для внедрения в других областях практического здравоохранения (трансплантология, онкология, интервенционная кардиология, трансляционная медицина, медицина критических состояний) с сопоставимыми положительными клиническими и социально-экономическими эффектами.

Автором убедительно продемонстрирована безопасность применения в клинической практике данной технологии при выполнении кардиохирургических вмешательств. Внедрение полученных результатов в клиническую практику позволит усовершенствовать обеспечение операций с искусственным кровообращением и снизить число послеоперационных осложнений, что позволит повысить качество хирургической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять

Кондиционирование оксидом азота при проведении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения внедрено в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации научно-исследовательского институт кардиологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

Результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику кардиохирургических клиник Российской Федерации, выполняющих операции с искусственным кровообращением. Целесообразно написать клинические рекомендации по разработанной автором технологии.

Теоретические основы диссертации можно рекомендовать к использованию в учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре и циклах повышения квалификации у врачей специалистов по анестезиологии и реаниматологии.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Автором было опубликовано по теме диссертации 2 монографии и 19 печатных работ, из них 19 научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, получено 12 патентов Российской Федерации.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации

Автореферат полностью соответствует требованиям ВАК и его содержание отражает основные положения диссертационной работы.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Каменщикова Н.О. является законченным научным трудом, в котором достигнута цель исследования и решены поставленные задачи. Диссертация изложена в традиционном стиле на 274 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов экспериментальной и клинической части исследования, главы собственного материала и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы (из 325 источников, из которых 21 отечественных). Диссертация включает 28 рисунков и 26 таблиц.

В разделе «Введение» диссертант раскрывает актуальность проведенной работы, четко формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, характеризует практическую значимость и положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автором представлены современные аспекты изучаемой темы исследования, подробно описан синдром острого повреждения почек в кардиохирургии, особое внимание обращено на эпидемиологию и патофизиологию синдрома; рассмотрены имеющиеся стратегии предотвращения ОПП в кардиохирургии, включающие применение, как фармакологических агентов, так и выполнение немедикаментозных вмешательств; представлены данные о предиктивной диагностике острого почечного повреждения в кардиохирургии, а также подробное обсуждение исследований, посвященных применению оксида азота в кардиохирургии, его фармакологических эффектах, механизмам органопротективных эффектов оксида азота его применение для прекондиционирования почек.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, материалы и методы клинического исследования №1, экспериментального исследования и клинического исследования №2. Характеризуя клиническое исследование №1, автор приводит характеристику пациентов, методики подготовки к оперативному вмешательству, анестезиологического обеспечения, проведения искусственного кровообращения, кардиopleгической защиты миокарда и послеоперационной терапии в отделении реанимации, подробно описывает методики доставки оксида азота и методы исследования. Давая характеристику экспериментальному исследованию, автор описывает дизайн исследования, дает характеристику экспериментальных животных, методику анестезии и искусственного кровообращения, дает определение понятия кондиционирования оксидом азота и описание методики и контроля безопасности, приводит методы экспериментального исследования. Описывая клиническое исследование №2, диссертант приводит характеристику пациентов и их рандомизацию по группам, детально приводит данные о методиках подготовки к оперативному вмешательству, анестезиологического обеспечения, проведения искусственного кровообращения, защиты миокарда и послеоперационной интенсивной терапии в ОРИТ, особо останавливается на

технологии плазмохимического синтеза оксида азота из воздуха и процедуре доставки оксида азота пациенту, приводит методы исследования и статистического анализа.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» подробно изложены полученные результаты, которые наглядно иллюстрированы рисунками и таблицами. Приводя результаты клинического исследования №1, автор проводит оценку влияния доставки оксида азота на частоту ОПП и выраженность субклинического ОПП, периоперационный уровень свободного гемоглобина и плазменную концентрацию метаболитов NO, на цитокиновый и гемодинамический профиль, обсуждает влияние процедуры на осложнения и клинические исходы у кардиохирургических пациентов с умеренным риском почечных осложнений. Приводя данные экспериментального исследования, соискатель оценивает влияние кондиционирования оксидом азота на основные параметры гомеостаза, маркеры ОПП и метаболиты NO, показатели адекватности искусственного кровообращения, особо обсуждая вопросы безопасности кондиционирования оксидом азота в дозе 80 ppm. Кроме этого, приводится развернутая оценка данных экспериментальных исследований о влиянии кондиционирования оксидом азота в дозе 80 ppm на выраженность морфологических изменений в биоптатах почечной паренхимы, на тяжесть митохондриальной дисфункции, а именно митохондриальное повреждение и состояние митохондриального дыхания, на выраженность процессов регулируемой клеточной гибели в паренхиме почек, а также на показатели коэффициентов микровязкости и полярности мембран эритроцитов. Приводя результаты клинического исследования №2, диссертант обсуждает вопросы влияния периоперационного кондиционирования оксидом азота на частоту ОПП, на обмен оксида азота, определяемый по уровню NO в выдыхаемом пациентом воздухе, на послеоперационные осложнения и клинические исходы у кардиохирургических пациентов с исходно высоким риском почечного повреждения, обусловленным наличием предоперационной хронической болезни почек. Отдельно обсуждаются вопросы безопасности периоперационного кондиционирования оксидом азота у кардиохирургических пациентов с ХБП.

Обсуждая полученные экспериментальные и клинические результаты, диссертантом проводится глубокий анализ и обоснование полученных данных, а также сравнение результатов с имеющимися публикациями по этой тематике в мировой и отечественной литературе.

Полученный материал кратко представлен в разделе «Заключение».

Выводы диссертационной работы сформулированы четко, полностью соответствуют задачам исследования и обоснованы результатами выполненного исследования. Автором грамотно и лаконично сформулированы практические рекомендации, которые имеют важное значение для применения

их в реальной клинической практике. Автореферат достаточно полно отражает основные положения работы.

Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию представленной диссертационной работы не имеется.

Вопросы к диссертационному исследованию

В ходе всестороннего ознакомления с представленной диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Основной целью применения достаточно высокой концентрации оксида азота (80 ppm), которую Вы предлагаете для клинического применения, является увеличение содержания метаболитов оксида азота, оказывающих нефропротекторный эффект. Считаете ли Вы, что аналогичный эффект можно достигнуть путем применения более низких концентраций (40 ppm) оксида азота при его плановом курсовом ингаляционном применении (3-7 дней) в предоперационном периоде?

2. В проведенном Вами исследовании технологии кондиционирования оксидом азота в ходе кардиохирургических вмешательств, приводится развернутая клиничко-экспериментальная оценка лишь нефропротекторного эффекта данной методики. Учитывая общебиологическое значение оксида азота как универсальной молекулы, трудно представить, что нет защитного эффекта на другие органы и системы. Не планируете ли Вы расширение исследований эффективности Вашей технологии в отношении протекторного влияния оксида азота на другие органы и системы (легкие, печень, мозг), а также применения оксида азота для лечения уже развившихся послеоперационных осложнений (ОПН, ОССН, СПОН)?

3. Результаты Вашего диссертационного исследования достаточно полно представлены в опубликованных Вами работах, как в отечественных, так и в зарубежных изданиях. Тем не менее, они представляют высокую ценность для специалистов, работающих в кардиохирургических центрах нашей страны. Планируете ли Вы издание клинических рекомендаций (учебно-методических пособий) в России?

Заключение

Диссертационная работа Каменщикова Николая Олеговича на тему «Клиничко-патогенетические аспекты нефропротекции оксидом азота в кардиохирургии», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной проблемы - патогенетического обоснования и клинического применения новой технологии нефропротекции оксидом азота при операциях на сердце с

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости, глубине анализа полученных данных и достоверности полученных результатов диссертация отвечает всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г., № 842, предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор Каменщиков Николай Олегович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Профессор кафедры анестезиологии,
реаниматологии и трансфузиологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Подпись доктора медицинских наук, профессора Пичугина Владимира Викторовича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
кандидат биологических наук, доцент

Ю.А. Сорокина

9

В диссертационный совет 21.1.027.01
при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
(630055, Новосибирск, 55, ул. Речкуновская, 15), в аттестационное дело

Каменщикова Николая Олеговича

по диссертации «Клинико-патогенетические аспекты нефропротекции оксидом азота в кардиохирургии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Полное наименование и сокращенное наименование	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Место нахождения	г. Нижний Новгород
Ф.И.О. руководителя	Карякин Николай Николаевич - ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент
Ф.И.О. утвердившего отзыв на диссертацию	Божкова Елена Димитрова – проректор по научной работе ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент
Ф.И.О. составившего и подписавшего отзыв	Пичугин Владимир Викторович - профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций).	1. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Сандалкин Е.В., Федоров С.А., Бобер В.В., Журко С.А. Подменивание оксида азота в контур экстракорпоральной мембранной оксигенации как метод лечения критической острой сердечной недостаточности после кардиохирургических вмешательств. Современные технологии в медицине. 2021; 13(4): 57-63. https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.06 2. Пичугин В.В., Баутин А.Е., Домнин С.Е., Рязанов М.В., Сандалкин Е.В. Доставка газообразного оксида

азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова 2021;3:108–116. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116.

3. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Сандалкин Е.В., Рязанов М.В., Бобер В.В. Влияние способа введения газообразного оксида азота на эффективность защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением. Клиническая физиология кровообращения. 2022; 2 (19): 137-146.

DOI: [10.24022/1814-6910-2022-19-2-137-146](https://doi.org/10.24022/1814-6910-2022-19-2-137-146)

4. Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Ширшин А.С., Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В., Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д. Комбинированное введение оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур искусственного кровообращения как метод органопротекции при операциях на сердце.

Современные технологии в медицине. 2023; 15(5): 15-23.

<https://doi.org/10.17691/stm2023.15.5.02>

5. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е., Федоров С.А., Журко С.А., Рязанов М.В., Сейфетдинов И.Р., Бричкин Ю.Д. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. Пульмонология. 2024; 34 (3): 364–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374

6. Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Селемир В.Д., Богун А.В., Трофимов Р.Д., Старшов А.С., Сандалкин Е.В., Пахомов И.А., Жиляев С.А., Князева Е.А. Исследование эффективности применения оксида азота во время и после операций на клапанах сердца в условиях

	искусственного кровообращения. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2025;40(2):44–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-44-52
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	603950
Объект	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)
Город	Нижний Новгород
Улица	пл. Минина и Пожарского
Дом	10/1
Телефон	(831) 422-12-50
e-mail	kanc@pimunn.net
Web-сайт	http://www.pimunn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель, его научный руководитель не являются её сотрудниками, не имеют совместных с ведущей организацией НИР, в том числе – не имеют научных работ по теме своей диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России
к.м.н., доцент



Е.Д. Божкова

« 25 » августа 2025 г.