

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Баутина Андрея Евгеньевича
о научно-практической ценности диссертационной работы Каменщикова
Николай 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 исследования

Ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством острое почечное повреждение (ОПП) является частым (более 50%) серьезным осложнением в сердечно-сосудистой хирургии и ведет к увеличению частоты нарушения функций органов, числа осложнений и смертности в этой популяции пациентов. Негативные последствия ОПП в раннем послеоперационном периоде включают нарушения кислотно-основного состояния и водно-электролитного обмена, уремию, гипергидратацию, гипернатриемию и гиперкалиемию. Среди отдаленных исходов ОПП отмечается увеличение рисков развития острого заболевания почек, частоты развития хронической болезни почек, развития диализ-зависимой хронической болезни почек (ХБП).

Сегодня разработкой и изучением различных нефропротективных стратегий занимается большое число научных коллективов. Рассматриваются варианты анестезиологического обеспечения с нефропротективными свойствами, различные фармакологические и нефармакологические методики. Несмотря на эти усилия, проблему трудно назвать решенной.

Патофизиологические механизмы ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством острого почечного повреждения включают в себя множество периоперационных факторов, влияние основной и сопутствующих патологических состояний, индивидуальные особенности организма пациента. Доказанные многочисленные биологические свойства

оксида азота (NO) предполагают наличие у него органопротективной эффективности при различных патологических состояниях, особенно в условиях развития дефицита эндогенного оксида азота. Положительной особенностью рассматриваемой работы является то, что автор уделяет большое внимание именно выявлению конкретных механизмов нефропротективной эффективности оксида азота. Учитывая вышеизложенное, работа Николая Олеговича Каменщикова представляется актуальной, а предлагаемые методики и рекомендации по использованию оксида азота будут востребованы в кардиоанестезиологии и кардиохирургии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют теме диссертационной работы. Поставленная цель соответствует актуальности темы, а задачи строго ориентированы на достижение этой цели. Программа выполненных исследований стройная и логичная. Автор применил системный подход в изучении эффектов оксида азота на патофизиологические процессы и клинический исход пациентов при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Достоверность и новизна полученных автором результатов

Достоверность полученных научных результатов обусловлена высокими методическим и методологическим уровнями работы и не вызывает сомнений. В исследование включено достаточное, статистически обоснованное число пациентов, в строгом соответствии с выбранными критериями включения, невключения и исключения.

Использованы высокочувствительные современные репрезентативные лабораторные, инструментальные и клинические методы исследований. Клиническая часть выполнена на фоне стандартизированных, соответствующих современным требованиям, методов

анестезиологического обеспечения, перфузии и послеоперационной интенсивной терапии. Статистический анализ выполнен в соответствии с современными стандартами и обеспечивает достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В работе Каменщикова Н. О. выполнен фундаментальный блок исследований, в которых смоделированы и проанализированы субклеточные эффекты воздействия оксида азота. Это позволило автору впервые сформулировать концепцию технологии кондиционирования оксидом азота, направленную на реализацию нефропротективных свойств данного газа. Выполнен клинический блок исследований, в котором впервые проанализированы эффекты оксида азота на частоту органного повреждения у пациентов общей популяции и с исходной почечной дисфункцией (ХБП) в кардиохирургии. Н.О. Каменщиков впервые представил научное обоснование применения технологии плазмохимического синтеза оксида азота для периоперационной нефропротекции в сердечно-сосудистой хирургии.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Для фундаментальной кардиоанестезиологии представленная диссертационная работа чрезвычайно важна выполненными исследованиями клеточных и субклеточных механизмов повреждения почек при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения (ИК) и открытыми направлениями нефропротективного воздействия оксида азота в этих условиях. Благодаря проведенным под руководством Н.О. Каменщикова теоретическим, экспериментальным и клиническим исследованиям, комплексное решение проблемы защиты почек эволюционировало в концепцию периоперационного кондиционирования оксидом азота. Практическим воплощением этой концепции стала важная для клинической кардиоанестезиологии и кардиореаниматологии технология сочетания ингаляции оксида азота с подачей этого газа в оксигенаторы

систем ИК. Выполненные в ходе работы клинические исследования подтвердили возможность снижения риска развития ОПП, а также уменьшения частоты и выраженности послеоперационных осложнений на фоне применения предложенной автором нефропротективной технологии.

Структура и оценка содержания диссертации

Работа выполнена в традиционном стиле, написана хорошим литературным языком, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов экспериментальной и клинической части исследования, главы собственного материала и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста и содержит 26 таблиц и 28 рисунков. Указатель использованной литературы содержит перечень из 21 отечественных и 304 зарубежных работ. Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии (ВАК) и рекомендуемых ГОСТов.

Во «**Введении**» автором дано обоснование актуальности выбранной темы. Указаны цель и задачи исследования, сформированы научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также отражены этапы апробации и внедрения полученных результатов.

В **первой главе** автор демонстрирует глубокое знание изучаемой проблемы. В главе представлен обзор литературы, значимая часть обзора источников литературы посвящена детальному описанию механизмов повреждения почек при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Н.О. Каменщиков дает глубокий анализ современных направлений решения проблемы периоперационной нефропротекции в кардиохирургии. Закономерно, значительная часть материала этой главы посвящена обзору современных сведений об органопротективных свойствах оксида азота, в том числе при различных методах его применения в кардиохирургии. Материал,

содержащийся в этой главе, убедительно подтверждает высокую актуальность выбранной темы исследования.

Во второй главе подробно описаны методические и методологические подходы, используемые автором для решения поставленных задач. Представлена подробная характеристика дизайна клинических и экспериментальных исследований. В этой главе Н.О. Каменщиков приводит достаточно глубокое изложение методов, использованных в экспериментальной части исследования, критерии включения, невключения и исключения участников двух клинических этапов работы. Следует обратить внимание на то, что на втором этапе клинических исследований для ингаляционной терапии NO и для подачи этого газа в контур аппарата ИК использовали устройство «Тианокс». Уверен в том, что автор не включал в исследование пациентов, имевших противопоказания к применению аппарата «Тианокс», указанные в инструкции по эксплуатации. Однако эти противопоказания не отмечены как критерии невключения. Еще одним недостатком второй главы необходимо обозначить поверхностное описание методики измерения NO в выдыхаемом воздухе. Не указано, прекращалась ли в этот момент подача NO пациентам основной группы, проводилась инвазивная ИВЛ или осуществлялся перевод больных на самостоятельное дыхание. Есть несовпадение сроков выполнения этого исследования, обозначенных в разделе «Материалы и методы» и в Таблице 25 главы 3 «Полученные результаты и их обсуждение». Вторая глава содержит подробное описание использованных инструментов статистического анализа, вполне достаточных для подтверждения научной значимости полученных результатов.

В третьей главе автор представил результаты экспериментального и двух клинических исследований, подтвердивших биохимические и физиологические механизмы нефропротекции при реализации концепции кондиционирования оксидом азота. Эта глава содержит данные о доказанных положительных клинических результатах использования технологии

сочетанного ингаляционного назначения оксида азота и его подачи в контур ИК. Полученные результаты подтвердили безопасность подобного применения оксида азота в достаточно высокой дозе - 80 ppm. Необходимо отметить, что среди критериев невключения в клиническое исследование второго этапа указана легочная гипертензия III ст. (уровень систолического давления в легочной артерии (ДЛАСис) по данным ЭхоКГ более 65 мм рт. ст.). К сожалению, в тексте главы не указана причина этой легочной гипертензии (ЛГ). В то время как для пациентов с посткапиллярной ЛГ ингаляция NO до выполнения основного этапа операции действительно была опасна (высокая вероятность развития кардиогенного отека легких), больным с прекапиллярной ЛГ такая ингаляция была показана как средство профилактики острой дисфункции правого желудочка.

Выводы отражают содержание диссертации и логично ее завершают, что является свидетельством полноценного достижения поставленных задач и решения важной научной и клинической проблемы.

Практические рекомендации конкретны, полностью соответствуют результатам проведенных исследований. Их реализация вполне возможна в каждом кардиохирургическом стационаре.

Автореферат полностью отражает основное содержание работы, оформлен в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТа.

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК, получено 12 авторских свидетельств на изобретения.

Критические замечания по содержанию и оформлению диссертационного исследования

Принципиальных замечаний к диссертационной работе, требующих дополнительного обсуждения нет.

В процессе изучения диссертационного исследования возникли вопросы для дискуссии во время публичной защиты.

1. Во втором клиническом исследовании 68 пациентам на протяжении 6 часов послеоперационного периода проводили ингаляцию NO в дозе 80 ppm. Хочется уточнить, были ли ситуации, требовавшие преждевременного прекращения ингаляционной терапии NO ввиду развития перегрузки левого желудочка с формированием послеоперационного кардиогенного отека легких? Кроме того, сообщите, были ли отмечены случаи ухудшения гемодинамики после прекращения ингаляции NO вследствие закономерного роста сопротивления малого круга кровообращения и перегрузки правого желудочка возросшей постнагрузкой? Как поступали в таких ситуациях?

2. Во втором клиническом исследовании была использована достаточно высокая концентрация NO (80 ppm), чреватая увеличением содержания диоксида азота (NO₂) во вдыхаемой газовой смеси. Учитывая накопленный Вами опыт, какие наиболее значимые химические, газодинамические и физиологические факторы образования NO₂ Вы можете отметить?

Заключение

Диссертационная работа Каменщикова Николая Олеговича на тему «Клинико-патогенетические аспекты нефропротекции оксидом азота в кардиохирургии», представленная в диссертационный совет 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая проблема, касающаяся целесообразности применения экзогенного оксида азота с целью нефропротекции при кардиохирургических операциях и имеющей существенное значение для кардиоанестезиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Диссертация Каменщикова Н. О. по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

22 сентября 2025 г.

Официальный оппонент:

Заведующий НИЛ анестезиологии, реаниматологии и перфузиологии Института сердца и сосудов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Баутин А.Е,

Подпись доктора медицинских наук, профессора Баутина Андрея Евгеньевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

Недошивин А.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Эл. почта: abautin@mail.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

оригинал хранится в совете 21.1.027.01 (Д 208.063.01) в аттестационном деле соискателя

Каменщикова Николая Олеговича

Фамилия, Имя, Отчество официального оппонента	Баутин Андрей Евгеньевич
Ученая степень , обладателем которой является официальный оппонент, и наименования отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация; ученое звание (при наличии; академическое звание (при наличии))	Доктор медицинских наук по специальности 14.01.20. Анестезиология и реаниматология, профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы официального оппонента на момент представления им отзыва в диссертационный совет, и занимаемая им в этой организации должность (в случае осуществления официальным оппонентом трудовой деятельности)	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий НИЛ анестезиологии, реаниматологии и перфузиологии
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Барьгин Е.К., Маричев А.О., Радовский А.М., Осовских В.В., Афанасьева К.Ю., Козырев Д.А., Чомахашвили И.Г., Аблесимов Г.Н., Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е. Подача оксида азота в оксигенаторы искусственного и вспомогательного кровообращения. современное состояние и перспективы развития технологии (обзор литературы). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2025. Т. 22. № 1. С. 151-162. 2. Маричев А.О., Радовский А.М., Осовских В.В., Козырев Д.А., Чомахашвили И.Г., Ломаев А.А., Калинин М.О., Баутин А.Е. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор, на образование газовых микроэмболов в кровяном контуре аппарата искусственного кровообращения (экспериментальное исследование). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. Т. 177. № 6. С. 776-781. 3. Баутин А.Е., Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Котин Н.А., Цинзерлинг В.А. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование. Пульмонология. 2024. Т. 34. № 3. С. 350-363.

4. Баутин А.Е., Чомахашвили И.Г., Афанасьева К.Ю., Маричев А.О., Радовский А.М., Козырев Д.А., Барыгин Е.К., Аблесимов Г.Н., Бадалян Н.В., Журавлева М.С., Пожидаева А.М., Буров А.А., Валуева Ю.В. Диоксид азота как побочный продукт ингаляционной терапии монооксидом азота. Содержание в дыхательной смеси, допустимое в клинической практике: систематический обзор. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2025;29(1):61-74.
5. Баутин А.Е., Чомахашвили И.Г., Радовский А.М., Осовских В.В., Козырев Д.А., Аблесимов Г.Н., Рау А.В., Пилясова И.В., Цыбина Н.А., Журович В.С., Баутина В.А., Беляев К.С., Маричев А. Влияние ингаляции оксида азота (ii) на концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови при гемолизе. Экспериментальное исследование// Трансляционная медицина. 2024. Том 11. № 2. - С. 181 - 190.
6. Radovskiy, A.M.; Bautin, A.E.; Marichev, A.O.; Osovskikh, V.V.; Semenova, N.Y.; Artyukhina, Z.E.; Murashova, L.A.; Zinserling, V.A. NO Addition during Gas Oxygenation Reduces Liver and Kidney Injury during Prolonged Cardiopulmonary Bypass. Pathophysiology 2023, 30, 484–504.

22 сентября 2025 г.

Подпись  Баутин А.Е.

Подпись профессора Баутина А.Е. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор Недошивин А.О.

