

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой патологической физиологии, доктора медицинских наук (14.03.03), профессора Болотских Владимира Ивановича на диссертационную работу Твердохлеб Татьяны Александровны на тему «Реактивность тромбоцитов при гематурии, связанной с консервативным и хирургическим лечением хронического обструктивного пиелонефрита», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность

Диссертационная работа Т.А. Твердохлеб посвящена интересной проблеме, важной как с фундаментальной, так и с практической точки зрения – установить патогенетические механизмы изменения реактивности тромбоцитов при гематурии и пиелонефрите после консервативного и оперативного лечения уролитиаза. Наличие конкремента мочевыводящих путей (МВП) приводит к нарушению оттока мочи и механическому повреждению слизистой оболочки, с развитием осложнений, ведущими из которых являются гематурия и хронический обструктивный пиелонефрит (ХОПН). На сегодняшний день в патогенезе обструктивной уropатии недостаточно изученными являются механизмы реализации реактивности Тц на фоне противовоспалительной терапии. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются терапией первой линии при почечной колике и ограничивают образование метаболитов арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназ-1 (ЦОГ-1). Следует учитывать, что эффективное ограничение синтеза тромбоксана A_2 (TXA_2) в Тц может снизить их реактивность по отношению к основным стимулирующим агонистам, что будет способствовать усилению гематурии в периоперационном периоде МКБ. В этих условиях тромбогенез определяется индивидуальной реактивностью Тц и соотношением эффектов проагрегантных и антиагрегантных стимулов. На сегодняшний день отсутствует информация об интегративных показателях агрегационных кривых и дополнительно введенных параметров для первой и второй фаз агрегации с целью оценки влияния НПВС на реактивность Тц и анализ механизмов ограничения геморрагических и воспалительных осложнений на разных этапах лечения МКБ. Актуальной исследовательской задачей является возможность количественно и качественно оценить межклеточную кооперацию в условиях риска развития послеоперационного воспалительного процесса, что позволяет провести анализ тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА).

Структура и объем диссертации

Работа Т.А. Твердохлеб построена по традиционной схеме и изложена на 156 страницах текста компьютерной верстки (132 страниц основного текста, 24 страницы списка литературы) и включает: введение, обзор литературы и методов исследования, трёх глав собственных исследований,

заклучение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 29 рисунками. Список литературы включает 242 источников, в том числе 21 отечественных и 221 иностранных авторов.

Во введении Т.А. Твердохлеб излагает актуальность работы, не вызывающую сомнений, так как исследование функциональной активности Тц при различных нозологиях продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Малоизученной остается проблема оценки реактивности Тц на фоне применения ингибиторов ЦОГ-1, что может послужить причиной увеличения выраженности гематурии и модуляции воспалительного процесса при уролитиазе. Применение НПВС на этапе госпитализации у пациентов с МКБ является обоснованным и направлено на купирование болевого синдрома, однако ограничение реактивности Тц при этом зачастую в клинической практике не определяется. Описывается современный взгляд на патогенез обструктивной уropатии и участие Тц в прогрессировании патоморфологических изменений почки и МВП. Пристального внимания заслуживает малоизученная проблема оценки провоспалительной и протромбогенной реактивности Тц. Представлены данные, что полиморфная клиническая симптоматика и отсутствие полноценной информации о патогенезе и критериях ранней диагностики фазы рецидива ХОПН при уролитиазе приводят к раннему прекращению контроля эффективности проведенного лечения.

Глава I посвящена детальному анализу современного патогенеза обструктивной уropатии. В ней изложена концепция работы внутриклеточных сигнальных систем Тц. Диссертант подробно охарактеризовал клинические формы, течение и осложнения уролитиаза, указал на главные механизмы адаптационных и компенсаторных реакций Тц на разных этапах лечения МКБ. В данной главе Твердохлеб Т.А. дала оценку методам определения дисфункции Тц, их роли в развитии гематурии и воспалительного процесса, современным путям оптимизации и совершенствования лечебной тактики уролитиаза. Между тем в патогенезе обструктивной уropатии диссертант отметил недостаточно изученные стороны, а именно продолжение поиска исследователями информативных критериев оценки реактивности Тц, интерпретации агрегатограмм. Диссертант отметил, что требуется более пристальное исследование влияния противовоспалительной терапии и оперативного лечения МКБ на реактивность Тц и как результат прогрессирование гематурии и развитие пиелонефрита. Слабо освещена в литературных источниках возможность скрининг-анализа агрегатограмм по двум фазам агрегации («outside-in», «inside-out») и взаимоактивации нескольких внутриклеточных сигнальных систем Тц в условиях медикаментозного ингибирования и проведения оперативного лечения МКБ. Неясно, как агрегационный потенциал Тц способен регулировать функцию лейкоцитов в фазе рецидива и ремиссии пиелонефрита.

Приятно отметить, что в исследовании диссертанта имеется такой показатель культуры научного исследования, как корректность ссылок на

первоисточники. В них диссертант не злоупотребляет перечислением работ своих коллег или известных обзоров.

В главе II Материалы и методы исследований представлены методы исследований и характеристика 122 пациентов. Работа состоит из четырёх этапов исследования, каждый из которых выполняется в соответствии с формулировкой той или иной задачи.

В данной главе подробно описаны методы: лечебной тактики, клинико-лабораторного и инструментального обследования; методы для исследования *in vitro* функционального состояния Тц и гистоморфологические – для оценки ТЛА. Для проведения статистического анализа результатов автор использовал пакет прикладных программ MedStat и MedCalc. Данная часть диссертационной работы Т.А. Твердохлеб изложена достаточно подробно и, при необходимости, все описываемые методы могут быть воспроизведены другими исследователями.

В части **Результаты и обсуждение**, которая содержит 3 главы, изложены все этапы работы и выполнены все поставленные перед исследователем задачи. Из описания результатов очевидно, что все использованные для решения поставленных задач подходы были уместными. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов.

В главе III описана оценка реактивности и компенсаторные механизмы Тц при консервативной терапии уролитиаза.

В главе IV автор выявил причины и описал механизмы влияния оперативного лечения уролитиаза на выраженность гематурии и агрегацию Тц.

В главе V автором выявлены предикторы фазы рецидива пиелонефрита после оперативного лечения уролитиаза.

Выводы работы не вызывают сомнения, полностью соответствуя поставленным задачам, изложены лаконично, четко и обоснованно. Краткое содержание работы в достаточной степени отражено в автореферате. Полученные результаты достоверны и сделанные выводы обоснованы.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведенное исследование способствовало установлению новых фактов и закономерностей, углубляющих и расширяющих представление о патогенезе осложнений (гематурии и пиелонефрита) при МКБ. Доказано, что реактивность Тц является репрезентативной моделью для оценки статуса системы первичного гемостаза в условиях гематурии и ингибирования ЦОГ – 1. В работе определено, что эффективное применение НПВС с регистрацией гипореактивности Тц на разных сроках лечения МКБ является фактором, усиливающим выраженность гематурии. Установлены дополнительные показатели агрегационных кривых, позволяющие разделить анализ первой («outside-in») и второй («inside-out») фаз агрегации Тц. За счет чего были определены механизмы снижения функциональной активности Тц на фоне противовоспалительной терапии МКБ, связанные с ограничением первой и второй фаз агрегации и эффекта потенцирования. Доказано, что

проведение ЛТ и декомпрессии МВП приводит к интенсификации гематурии. Сохранение гипер-нормореактивности Тц в послеоперационном периоде уролитиаза связано с реализацией эффекта потенцирования при введении АДФ (G_i, G_q) + адреналин (G_i) в ЕС₁₀.

Установлено, что повышение реактивности Тц на медиатор воспаления ФАТ 150 мкМ после ЛТ на фоне консервативной терапии является фактором риска рецидива пиелонефрита. В работе установлены факты, подтверждающие, что формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА) при стимуляции Тц является отражением фаз клеточной миграции при воспалении.

Замечания по работе:

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. В качестве замечания можно отметить большое количество многоуровневого табличного материала, часть которого можно было бы представить в виде графиков или диаграмм.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. Какие внутриклеточные сигнальные системы связаны с адрено- и пуринорецепторами тромбоцитов и возможные пути их регуляции?
2. Какие механизмы активации связаны с первой и второй фазами агрегации тромбоцитов?
3. Какова роль ФАТ в активации тромбоцитов и лейкоцитов?

Заключение

По теме диссертации Т.А. Твердохлеб опубликовано 25 научных работ, в том числе: 11 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (из них одна – без соавторов) и 14 тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций.

Очевидно, что Т.А. Твердохлеб проведена интересная и важная как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте работа. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании реактивности тромбоцитов. Сформулированные диссертантом положения и полученные выводы могут служить основанием и мотивом для проведения серии последующих фундаментальных и клинических работ.

Работа Твердохлеб Татьяны Александровны на тему «Реактивность тромбоцитов при гематурии, связанной с консервативным и хирургическим лечением хронического обструктивного пиелонефрита» является самостоятельным законченным научным исследованием и полностью соответствует пункту 2.2 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Совета Министров ДНР от 27.05.2015 № 2-13 (в редакции от 10.08.2018 № 10-45). Автор заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии,
доктор медицинских наук (14.03.03), профессор
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10

+7(473) 259-89-90

vibolotskih@vrngmu.ru

В. И. Болотских

Я, Болотских Владимир Иванович, даю согласие на автоматизированную
обработку персональных данных

