

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
Григоряна Хачена Володяевича «Механизмы регуляции моторики
мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с
нефролитоиазом», представленную к защите на соискание ученой
степени доктора медицинских по специальности**

3.3.3. Патологическая физиология

1. **Актуальность темы.** Среди причин нарушения спонтанной элиминации конкрементов при нефролитоиазе ведущая роль отводится гипертонусу гладкой мышечной ткани мочеточника. Данный статус считается фактором риска нарушения траффика конкрементов разных размеров. В этой связи, попытка селективного выключения α_{1A} -адренорецептора, контролирующего сокращение гладкой мышечной ткани мочеточника, представляется логичной, однако не всегда гарантирует элиминации конкрементов. Скудные исследования в данной области патофизиологии, к сожалению, не обеспечили профилактику возникновения гидронефроза и эффективное элиминацию конкрементов. Причинами этого явления может быть недостаточная релаксация и/или сниженная контрактильная активность мышечной оболочки мочеточника; низкая сенситивность α_1 -адренорецепторов нейро-мышечного синапса; ограниченные возможности компенсаторных механизмов гладких миоцитов, сформировавшиеся в процессе нефролитоиаза, целью которых является элиминация конкрементов из просвета. Нельзя исключить индивидуальную реактивность организма, которая определяют баланс между сано- и патогенетическими проявлениями реакции мышечной оболочки мочеточника на действие патогенетических факторов нефролитоиаза. В этом контексте выбор диссертантом в качестве критериев оценки реактивности организма сенситивности α_2 -адренорецептора, ангиотензинового AT1-рецептора, пуриновых P2X1- и P2Y-рецепторов, аденозинового A2A-рецептора, ангиотензинового AT1-рецептора, TR-

рецептора к ТхА₂ тромбоцитов можно считать оправданным. Таким образом, изучение патогенеза дисфункции мочеточника при нефролитиазе и молекулярных механизмов регуляции гладких миоцитов при литокинетической терапии является актуальным и перспективным исследованием современной патофизиологии.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, а также достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа Х.В. Григоряна выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных инструментальных, лабораторных методов исследования пациентов с привлечением корректных статистических подходов к обработке полученных результатов. Достоверность полученных результатов и выводов определяется методологией исследовательской работы, в основу которой положен системный подход, включающий анализ данных литературы, формирование когорты больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов с использованием информативных диагностических индикаторов, оценку причинно-следственных связей и интерпретацию полученных данных.

Диссертантом использовано весьма информативное исследование сенситивности рецепторов, модулирующих сокращение (α ₂-адренорецептор, ангиотензиновый АТ₁-рецептор, пуриновые Р₂X₁- и Р₂Y-рецепторов, TR-рецептор) и релаксацию гладких миоцитов (аденозиновый А₂A-рецептор). Для верификации расположения и размера конкрементов использовались методы ультразвукового исследования, компьютерной томографии, рентген-контрастного исследования мочевыводящих путей, а также экскреторная урография. Используемые методики являются общепризнанными, адекватны поставленным задачам, отображают современный методический уровень научных исследований в урологии и патофизиологии.

Достоверность и воспроизводимость полученных результатов подтверждается использованными методами биостатистики, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа. Автор анализировал среднее арифметического признака, или его медиану коэффициенты корреляции, критерии Стьюдента, Фишера, Вилкоксона, Манна-Уитни с помощью вариационного, корреляционного, дисперсионного анализа (пакеты программ MedStat и MedCalc).

Достаточный клинический материал и корректное распределение пациентов на группы позволили автору сравнивать результаты элиминации конкрементов в каждой из 9-ти групп, получить достоверные данные и сделать аргументированные выводы. Представленные выводы и практические рекомендации диссертации – конкретные, полностью отвечают указанным задачам исследования и являются логическим завершением работы.

3. Структура и содержание диссертации, соблюдение требований ВАК ДНР и РФ относительно оформления диссертации и автореферата.

Введение написано соответственно современным требованиям ВАК. В нем освещается современное состояние проблемы, мотивируется актуальность темы, отражается связь диссертационной работы с научными программами университета, формулируются цель и задачи исследования, конкретизируются объект, предмет и исследовательские приемы, обосновывается научная новизна и практическое значение полученных результатов, определяется личный вклад автора, приводятся сведения об апробации результатов и количественные данные о публикациях по теме диссертации, объеме и структуре диссертации.

Обзор литературы состоит из 4-х подразделов, в которых автор проанализировал 488 источников литературы, посвященных избранной научной задаче. В обзоре приводятся данные об известных на сегодняшний день патогенетических механизмах и структурно-функциональных проявлениях дисфункции мочеточника при нефролитиазе.

Описаны механизмы спонтанной элиминации конкрементов из мочеточника и терапевтическая эффективность блокаторов $\alpha 1$ -адренорецепторов. Анализ накопленных данных позволил диссертанту сформулировать научную проблему: приведенные задачи исследования конкретизируют подходы для достижения цели диссертационной работы.

Данные собственных исследований представлены в шести разделах 3–8-м. В **третьей** главе приведен анализ возможных предикторов дисфункции мочеточника при нефролитиазе; изучен патогенез гематурии и пиелонефрита при локализации конкрементов в разных отделах мочевыводящих путей. Благодаря такому подходу была определена роль симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем в реактивности организма пациентов при обструктивной нефропатии, а также возможные механизмы регуляции компенсаторных реакций мочеточника при спонтанной элиминации конкрементов.

Четвертая глава собственных результатов исследования посвящена изучению гендерных особенностей развития осложнений нефролитиаза, влияющих на моторику мочеточника. Установлено, что у мужчин локализация и размер (>6 мм) конкремента в мочеточнике являлись факторами риска появления ИМП и повышения частоты макрогематурии. У женщин наличие инфекции в мочевыводящих путях и коморбидность нефролитиаза с артериальной гипертензией или СД являются значимыми факторами риска и выраженности микрогематурии. Диссертант доказал, что медикаментозную коррекцию артериальной гипертензии при наличии нефролитиаза целесообразно проводить с учетом индивидуальной реактивности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, а также выраженности гематурии и воспаления в мочевыводящих путях у мужчин и женщин.

В **пятой главе** представлены информативные показатели перемещения конкрементов средних размеров из пиело-уретерального сегмента в среднюю треть мочеточника. Установлено, что эффективная элиминация через 7 суток литокинетической терапии происходит на фоне гиперреактивности A2A-

рецептора и гипореактивности P2X₁-рецептора, TP-рецептора, α₂-адренорецептора; нарушение элиминации конкрементов связано с сохраняющейся дисрегуляцией путей сигнализации, обеспечивающих транспорт ионов Ca²⁺.

В шестой главе диссертанту впервые удалось продемонстрировать, что при литокинетической терапии скорость траффика средних конкрементов из верхней трети мочеточника зависит от активности α₂-адренорецептора, P2X₁-рецептора, TP-рецептора и A2A-рецептора, которые модулируют функцию сокращения-расслабления гладких миоцитов. Полученные результаты позволили диссертанту построить однофакторные модели прогнозирования нарушения элиминации конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника применительно к разным срокам литокинетической терапии.

В седьмой главе впервые описаны причины неэффективной элиминации мелких конкрементов (≤6мм) из средней трети мочеточника через 3, 6 и 9 суток литокинетической терапии. Так, через 3 суток нарушение траффика конкрементов связано с недостаточным усилением моторики мочеточника (нормореактивность α₂-адренорецептора, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, TP-рецептора); через 6 суток с – чрезмерной релаксацией гладких миоцитов (гиперреактивность A2A-рецептора) и через 9 суток медикаментозной терапии – с ограничением сократительной активности мышечной оболочки мочеточника (гипореактивность α₂-адренорецептора и P2X₁-рецептора). Быстрая элиминация мелких конкрементов обеспечивается благодаря усилению силы сокращения при стимуляции α₂-адренорецептора и TP-рецептора.

В восьмой главе описаны механизмы траффика конкрементов средних размеров из средней–нижней трети мочеточника при сохранении сигнализации α₁A-адренорецептора в нейро-мышечном синапсе гладких миоцитов. Установлено, что эффективная элиминация достигается в случае гиперреактивности A2A-рецептора, обеспечивающего релаксацию гладкой мышечной ткани; гиперреактивности P2Y-рецепторов, поддерживающих силу

сокращения гладких миоцитов, необходимую для траффика конкрементов. Отсутствие траффика конкрементов из средней-нижней трети мочеточника через 9 суток при селективной блокаде α_{1A} -адренорецептора может быть связано с чрезмерной активацией системы рецепторов, повышающих уровень внутриклеточного Ca^{2+} (α_2 -адренорецептор, $P2X_1$ -рецептор, $P2Y$ -рецепторы, AT_1 -рецептор, TR -рецептор) и десенситизацией $A2A$ -рецептора, призванного удалять избыток ионов Ca^{2+} из клетки. Важным фактом представляется доказательство влияния «перекрестных помех» внутриклеточной сигнализации на эффективность введения блокатора α_{1A} -адренорецептора.

В разделе «Анализ и обобщение результатов исследования» сопоставление собственного фактического материала с данными литературы позволило диссертанту интерпретировать влияние факторов риска нефролитиаза на механизмы дисфункции гладкой мышечной ткани мочеточника. Обсуждается влияние аденозиновых $A2$ -рецепторов на траффик конкрементов в разных отделах мочеточника. Приводятся аргументы, объясняющие противоположные эффекты пуриновых $P2$ -рецепторов, TR -рецептор, α_2 -адренорецептора и AT_1 -рецептора при элиминации мелких и средних конкрементов. В этом отношении можно отметить совпадение трактовки полученных результатов с известными литературными данными.

Выводы диссертации отвечают поставленным задачам исследования, полностью отражают полученные результаты, являются достоверными, поскольку базируются на большом фактическом материале, обработанном с помощью адекватных статистических методов, и являются новыми.

4. Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на 6 научно-практических конференциях и форумах. Содержание опубликованных 30 работ в полной мере освещает основные результаты исследований, проведенных соискателем по теме диссертации, а также их актуальность и значение для практической медицины. С учетом задач

исследования, все разделы диссертации освещены Х.В. Григоряном в научных работах.

5. Новизна исследования и полученных результатов. Диссертантом впервые обоснованы пути совершенствования медикаментозной терапии у пациентов с наличием конкрементов в разных отделах мочевыводящих путей. Впервые показано, что элиминация мелких ($\leq 6,0$ мм) и средних (10,0-20,0 мм) конкрементов в процессе литокинетической терапии обусловлена различной активностью рецепторов, регулирующих сокращение и расслабление гладких миоцитов. В работе впервые установлены рецепторные системы, модулирующие быструю и медленную скорость элиминации конкрементов из мочеточника при медикаментозной терапии. Идентифицированы механизмы регуляции компенсаторных реакций мышечной оболочки мочеточника, обеспечивающих трафик конкрементов при блокаде и функционировании нейро-мышечного синапса гладкой мышечной ткани.

6. Значимость результатов работы для науки и практики

Установленные в работе закономерности реакции систем внутриклеточной сигнализации на действие патогенетических факторов нефролитиаза и фармпрепаратов литокинетической терапии является теоретической основой для повышения эффективности компенсаторных механизмов мышечной оболочки мочеточника, обеспечивающей трафик конкрементов разных размеров.

Материалы работы, которые отображают молекулярные механизмы регуляции перистальтики мочевыводящих путей при обструктивной нефропатии внедрены в учебный процесс кафедр медико-биологического профиля и урологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики и будут способствовать расширению представлений студентов о патогенезе нефролитиаза.

С практической точки зрения важными представляются результаты исследования, позволяющие повысить диагностическую информативность и возможность прогнозирования эффективности элиминации конкрементов разных размеров из верхней, средней и нижней трети мочеточника, что конкретизирует мишени фармакологической коррекции с целью совершенствования медикаментозной терапии при нефролитиазе. Дальнейшая апробация результатов работы в клинических условиях позволит конкретизировать показатели оценки эффективности медикаментозной коррекции дисфункции мочеточника и разработать алгоритм лечебно-диагностического обследования больных с мочекаменной болезнью.

7. Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации. Диссертация Х.В. Григоряна и автореферат оформлены в соответствии с пунктом 2.1 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Совета Министров ДНР от 27.05.2015 № 2-13 (в редакции от 10.08.2018 № 10-45) регламентирующим оформление диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Структура автореферата полностью отображает структуру диссертации, а содержание автореферата с достаточной полнотой освещает основное содержание диссертационной работы.

8. Замечание и пожелание к диссертации и автореферату относительно их содержания и оформления.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Х.В. Григоряна нет. Высоко оценивая работу в целом, уместно уточнить некоторые вопросы и сделать определенные замечания. Что касается **замечаний**:

Общее замечание касается оформления диссертационной работы. Во-первых, имеет место многообразие использованных терминов для обозначения одного и того же процесса или явления. Например, медикаментозная терапия, литокинетическая терапия, фармакологическая коррекция; моторика мочеточника, перистальтика мочеточника, сокращение-расслабление гладкой мышечной ткани и т.п.

Во-вторых, при представлении цифрового материала для анализа различных групп целесообразно использовать увеличить количество иллюстраций. В-третьих, диссертант скупо представил связь между осложнениями нефролитиаза (гематурией, пиелонефритом) и активностью рецепторных систем, регулирующих перистальтику мочеточника. В-четвертых, остались без внимания физиологические сужения мочеточника, которые могут быть причиной нарушения элиминации конкрементов.

Также хотелось бы услышать ответы диссертанта на такие **вопросы**:

1. Чем объясняется изменение сенситивности пуриновых P2-рецепторов в разные сроки литокинетической терапии?
2. Какие патогенетические факторы Вы считаете ведущими в регуляции компенсаторных реакций мышечной оболочки мочеточника при сохранении функции $\alpha 1A$ -адренорецепторов?

Еще раз хочу подчеркнуть, что принципиальных замечаний относительно диссертации Х.В. Григоряна нет и работа оставляет весьма хорошее впечатление

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Григоряна Хачена Володяевича «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом» является завершенным научным исследованием по актуальной медицинской проблеме и соответствует шифру специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Представленная к защите диссертационная работа по: методологии, обоснованности и научной новизне выводов, значимости теоретических и практических результатов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук в соответствии с п.2.1 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Совета Министров ДНР от 27.05.2015 №2-13 (в редакции от 10.08.2018 №10-45).

Автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая
физиология.

Официальный оппонент:

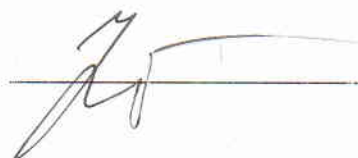
доктор медицинских наук (14.03.03- патологическая физиология)
профессор, заведующий отделом
координации научных исследований и прогнозирования
Республиканского травматологического центра МЗ ДНР

С.Е. Золотухин

Республиканский травматологический центр Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики, 283048, ДНР, Донецк, ул Артема 106.
Телефон +38 (062) 311-05-08, e.mail rtedon@mail.ru

Даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных

« » _____ 2023 г.

 С.Е. Золотухин

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Золотухина Сергея Евгеньевича

«ЗАВЕРЯЮ»:

Начальник отдела кадров
Республиканского травматологического центра МЗ ДНР



Н.А. Водолазская