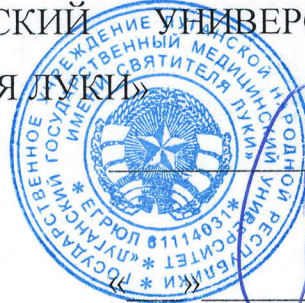


«УТВЕРЖДАЮ»

РЕКТОР ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»



_____ А.В. Торба

_____ 2023р.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Григоряна Хачена
Володяевича, выполненную на тему «Механизмы регуляции моторики
мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом» и
представленную в специализированный ученый совет Д 01.022.05 при ГОО
ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.3.3 Патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы

В связи со значительной распространенностью нефролитиаза, наличием коморбидности и высоким риском возникновения осложнений; трудностями прогнозирования спонтанной элиминации конкрементов из разных отделов мочевыводящих путей, а также недостаточно эффективной медикаментозной терапией необходимы новые знания механизмов патогенеза обструктивного пиелонефрита и регуляции перистальтики мочеточника. Ограниченность теоретических знаний, касающихся механизмов траффика конкрементов из мочеточника, сдерживает

совершенствование литокинетической терапии. Предлагаемые схемы фармакологической коррекции функциональной активности мышечной оболочки мочеточника обеспечивают успешную элиминацию конкрементов размерами более 5мм. В литературе не получили должного отражения патогенетические механизмы нарушения сократительной активности и расслабления гладкой мышечной ткани мочеточника при нефролитиазе; остается мало изученной внутриклеточная сигнализация, связанная с транспортом Ca^{2+} в ГМК при обструктивной нефропатии и в процессе литокинетической терапии; не верифицированы механизмы регуляции гладкой мышечной ткани мочеточника при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов из разных отделов МВП, не расшифрованы компенсаторные реакции мышечной оболочки при блокаде и функционировании нейро-мышечного синапса ГМК.

Таким образом, на основании приведенных аргументов можно заключить, что выбранная тема диссертационного исследования в настоящее время актуальна, в ее границах существует ряд проблем, разработка которых может дать новые научные результаты, важные для современной патофизиологии и урологии.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки

Диссертационная работа Х.В. Григоряна является фрагментом научно-исследовательской работы: «Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронического нарушения органного кровообращения» (УН 19.01.01).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достоверность и новизна полученных результатов

В соответствии с обоснованной актуальностью диссертант выстраивает методологию исследования, в основу которой положен системный подход, включающий анализ данных литературы, формирование когорты больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценку

и интерпретацию полученных данных. Сформулированная цель исследования и вытекающие из нее задачи представляются логичными и правомерными. Традиционная структура исследования представлена введением; обзором литературы; материалами и методами исследования; шестью главами собственных исследований; анализом и обобщением результатов исследования; выводами; практическими рекомендациями и списком использованной литературы.

Обоснованность научных положений и выводов базируется на достаточном количестве наблюдений (обследовано 196 пациентов с мочекаменной болезнью), использовании современных методов клинко-инструментального и биохимического исследования и корректной статистической обработке полученных результатов.

Для реализации заявленной темы автором сформулирована цель диссертации и ее задачи. В частности, целью исследования является разработка методологии формирования и развития региональной ипотеки.

Целью исследование является разработка методологии совершенствованию медикаментозной терапии у пациентов с локализацией конкрементов в разных отделах мочевыводящих путей. Достижение поставленной цели диссертант осуществлял поэтапно, в каждой из глав работы представлены результаты исследований, позволяющие сформировать концепцию патогенеза дисфункции мочеточника при нефролитиазе, идентифицировать мишени фармакологической коррекции с целью совершенствования медикаментозной терапии, направленной на элиминацию конкрементов. Ряд положений содержит научную новизну.

Так, впервые установлено, что при назначении блокатора α_{1A} -адренорецептора эффективность и скорость элиминации конкрементов средних размеров из пиело-уретерального сегмента зависят от активности α_2 -адренорецепторов, P2X₁-рецептора, TP-рецептора и аденозинового A2A-рецептора. Впервые продемонстрирована связь между нарушением траффика мелких ($\leq 6,0$ мм) конкрементов из средней трети мочеточника и сигнальной

трансдукцией, вызывающей снижение порогового уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что предопределяет релаксацию гладкой мышечной ткани.

Впервые описана активность рецепторного аппарата, определяющая быструю и медленную скорость элиминации конкрементов из мочеточника при литокинетической терапии. Доказано, что при введении α_{1A} -АБ нарушение траффика конкрементов в мочеточнике может быть связано с феноменом «*crosstalk*», обусловленным одновременной стимуляцией нескольких рецепторов, связанных с G-белками, следствием чего является сохранение избыточного уровня внутриклеточного Ca^{2+} . Уточнены механизмы регуляции компенсаторных реакций гладких миоцитов при блокаде и функционировании нейро-мышечного синапса, что позволяет назначать наиболее эффективные блокаторы α_{1A} -адренорецепторов.

Большое теоретическое значение имеют результаты исследований, касающиеся внутриклеточной сигнализации, модулирующей транспорт ионов Ca^{2+} , являющихся триггером актин-миозинового взаимодействия в ГМК. Выявленные причинно-следственные связи активности рецепторов и факторов риска дисфункции мочеточника позволяют оценивать возможности компенсаторных реакций мышечной оболочки мочеточника и обосновывать назначение селективных α_{1A} -адренорецепторов при различной локализации конкрементов.

Использованная методология научного исследования позволила диссертанту решить поставленную научную проблему и получить достаточно интересные результаты. Заслуживают внимания ряд положений, выносимых на защиту, в частности:

- гендерные особенности реактивности организма предопределяют эффективность медикаментозной терапии при коморбидности НЛТ с артериальной гипертензией и СД 2 типа;

- кинетика активности A_2A -рецептора и временные промежутки восстановления аденозиновой внутриклеточной сигнализации определяют

скорость элиминации конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника при ЛКТ;

- эффективность элиминации мелких конкрементов (≤ 6 мм) из средней трети мочеточника в различные промежутки времени ЛКТ не зависит от назначения $\alpha 1$ А-АБ;

- вариабельность скорости траффика мелких конкрементов при ЛКТ определяется индивидуальными особенностями формирования и регуляции компенсаторных механизмов при НЛТ, целью которых является оптимизация процессов сокращения и расслабления гладкой мышечной ткани МВП.

Высокий методический уровень проведенных исследований, большой объем наблюдений, статистическая обработка позволяют считать основные положения и выводы диссертационной работы доказательными и научно обоснованными.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных трудах

По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе: 24 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки ДНР для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, а также 6 тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций. Содержание опубликованных работ в полной мере освещает основные результаты проведенных соискателем исследований, их актуальность и значение для фундаментальной и практической медицины.

Результаты исследований представлены на 6 международных, всероссийских и республиканских научных конференциях и форумах.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 358 страницах печатного текста содержит 57 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками; список литературы включает 18 отечественных и 440

зарубежных источников. Текст диссертации и автореферата написан литературным языком, изложен корректно и логически.

Важность результатов диссертации для науки и рекомендации по их использованию в практике

Результаты диссертационной работы, отражающие молекулярные механизмы регуляции моторики мочеточника при нефролитиазе позволяют идентифицировать новые мишени фармакологической коррекции, что позволит усовершенствовать тактику литокинетической терапии. Полученные результаты можно считать значимыми для развития медицинской науки России и имеющими научную новизну, поскольку их внедрение позволит прогнозировать длительность литокинетической терапии, а, следовательно, планировать расходы на приобретение лекарственных препаратов и проведение профилактических мероприятий, связанных с развитием инфекции мочевыводящих путей; определять сроки проведения и методы литотрипсии в зависимости от траффика конкрементов. В тоже время, знание механизмов, влияющих на скорость перистальтики мочеточника, будет способствовать разработке новых фармакологических препаратов, что позволит повысить эффективность медикаментозной терапии при нефролитиазе.

Замечания и пожелания, касающиеся содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертация и автореферат Х.В. Григоряна оформлены в соответствии с основными требованиями ВАК ДНР и РФ, касающимися содержания и оформления диссертаций и авторефератов диссертаций, которые подаются на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Структура автореферата полностью отражает структуру диссертации, а содержание автореферата достаточно полно освещает основное содержание

диссертационной работы. Замечаний к содержанию диссертации и оформлению автореферата нет.

Завершенность диссертации и ее соответствие установленным требованиям

Диссертация Хачена Володяевича Григоряна «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом», выполненная на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» является законченным научным трудом, который содержит решение важной научной проблемы – выявить факторы риска, изучить патогенез дисфункции мочеточника при нефролитиазе; установить молекулярные механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии; повысить эффективность диагностики и прогнозирования элиминации мелких, средних конкрементов из мочеточника при назначении блокатора $\alpha 1A$ -адренорецептора, что позволит обосновать подходы к совершенствованию медикаментозной терапии у пациентов с локализацией конкрементов в разных отделах мочевыводящих путей. Исследование имеет существенное значение для дальнейшего развития патологической физиологии тромбогенеза, воспаления, а также регуляции функции почек и мочевыводящих путей при мочекаменной болезни.

Заключение

По актуальности, обоснованности полученных результатов, теоретическому и практическому значению, научной новизне диссертационная работа Хачена Володяевича Григоряна «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом», полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции

Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры патофизиологии
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

(протокол № 8 от 14.03.2023 года).

Бобрышева Инесса Венидиктовна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патофизиологии
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

91045, кв.50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, Луганская Народная
Республика, Российская Федерация, тел. (0642) 34-71-13; e-mail:
kanclgmu@mail.ru

«_____» _____ 2023 г.

Подпись Бобрышевой Инессы Венидиктовны и указанные сведения заверяю

Начальник
Финансов



[Handwritten signature]