

вполне отвечает 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.

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой общей патологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Новгородский государственный
университет имени Ярослава Мудрого»,
Министерства образования
и науки Российской Федерации

ОИ

Оконенко Татьяна Ивановна

02.04. 2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого».

Адрес: 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41.

Телефон: +7 8162 62-72-44.

e-mail: novsu@novsu.ru.

e-mail: tat542@yandex.ru.

Согласовано с проректором по научной работе и инновациям ВГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» д.техн. наук Ефременковым А.Б.

ЕБ



Подпись *Т. И. Оконенко*
Заверяю
Вед. специалист
Отдела кадров НовГУ
«02» 04 2023

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Григоряна Хачена Володяевича «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Развитие нефролитиаза у пациентов приводит к обструктивной нефропатии, которая сопровождается дисфункцией мочеточника. В основе данной патологии лежит молекулярное, метаболическое, электрофизиологическое и структурное ремоделирование стенки мочевыводящих путей. Среди патогенетических факторов нарушения перистальтики мочеточника отмечена роль ренин-ангиотензиновой системы, катехоламинов, ишемия тканей, длительное назначение НПВП и другие. Однако, на сегодняшний день нет информации относительно конкретных механизмов реализации этих патогенетических факторов нефролитиаза. Поэтому оригинальным и обоснованным является использованный автором подход, предусматривающий анализ рецепторного аппарата и соответствующих путей сигнализации, контролирующих транспорт ионов Ca^{2+} , а, по сути, реализацию сокращения и расслабления гладкомышечных клеток. Таким образом, изучение состояния внутриклеточных сигнальных систем и роли блокатора $\alpha 1$ А-адренорецептора в элиминации конкрементов из мочеточника имеет как теоретическое, так и практическое значение и позволяет считать работу актуальным и перспективным исследованием современной патофизиологии.

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов, основывается на комплексном клиническом, инструментальном, биохимическом исследовании 196 пациентов с различной локализацией конкрементов. Анализ функциональной активности рецепторов выполнен по современной технологии с использованием изолированных тромбоцитов, а интерпретация механизмов регуляции компенсаторных реакций мышечной оболочки базируется на данных молекулярной биологии. Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой полученных данных с помощью вариационного, корреляционного, дисперсионного анализа. Следовательно, достаточный объем материала, информативные методы исследования и корректная статистическая обработка полученных данных позволили автору получить достоверные данные и сделать корректные выводы.

Содержание опубликованных 24 статей полностью отражает основные результаты проведенных диссертантом исследований, их актуальность, теоретическое и прикладное значение.

Научная новизна диссертационной работы Х.В. Григоряна состоит в том, что оценка динамики чувствительности рецепторов, состояния внутриклеточных сигнальных путей модулирующих транспорт ионов Ca^{2+} может обеспечить расшифровку механизмов развития дисфункции мочеточника при нефролитиазе и в зависимости от индивидуальной реактивности организма пациента. Диссертанту на основе комплексной оценки реактивности рецепторов в разные сроки литокинетической терапии впервые удалось проследить хронологию развития компенсаторно-приспособительных и патологических изменений в мочевыводящих путях. Впервые доказано, что при введении α_{1A} -адреноблокатора нарушение траффика средних 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+} .

Описанная в работе связь патогенетических механизмов осложнений нефролитиаза, сроки и степень развития компенсаторно-приспособительных реакций мочевыводящих путей при литокинетической терапии в зависимости от состояния реактивности организма (чувствительности рецепторов на клетках мишенях) являются теоретической основой для разработки способов оценки функциональной полноценности мочеточника, скорости траффика конкрементов и прогнозирования эффективности элиминации конкрементов разных размеров.

Исследование чувствительности рецепторов и роли внутриклеточных сигнальных систем в регуляции функции мочеточника обосновывает использование новой стратегии, персонализированной литокинетической терапии. Эту же задачу решают выявленные гендерные различия активности α_2 -адренорецептора и AT_1 -рецептора тромбоцитов при коморбидности нефролитиаза с артериальной гипертензией и ремоделирование стенки сосудов, которое проявляется гиперреактивностью P2Y -рецепторов, FAT -рецептора и GPVI -рецептора у больных с сопутствующим СД 2 типа. Также выявлены значимые факторы риска инфицирования мочевыводящих путей. Эти результаты работы могут быть использованы в клиниках для разработки алгоритма диагностического обследования больных с нефролитиазом, оценки степени дисфункции мочеточника, выбора методов оптимальной фармакологической коррекции и анализа эффективности проводимой медикаментозной терапии.

Исходя из актуальности, теоретического и практического значения, научной новизны, обоснованности полученных результатов, соответствия содержания и выводов поставленным целям и задачам диссертационная работа Григоряна Хачена Володяевича «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом»