

ОТЗЫВ

официального оппонента, Енгенова Никоса Михайловича доктора медицинских наук, профессора, заведующего хирургическим отделением №2 Донецкого клинического территориального медицинского объединения Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики на диссертацию Григоряна Хачена Володяевича «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в специализированный ученый совет Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

1. Актуальность темы

До настоящего времени причины низкой эффективности назначения $\alpha 1A$ -адреноблокаторов в составе литокинетической терапии остаются не выясненными. Считается, что блокада $\alpha 1A$ -адренорецептора обеспечивает релаксацию гладко-мышечных клеток (ГМК), дилатацию просвета мочеточника и элиминацию конкрементов. Тем не менее, рандомизированные многоцентровые исследования не доказали преимущества такой терапии в отношении мелких конкрементов (≤ 6 мм). Следует признать, что отсутствие знаний, касающихся регуляции моторики разных отделов мочеточника при обструктивной нефропатии сдерживает разработку стратегии литокинетической терапии. В этой связи, исследование патогенеза дисфункции мочеточника у пациентов с нефролитиазом и механизмы регуляции траффика конкрементов в разных отделах мочеточника являются актуальной областью фундаментальных исследований, к которым относится патологическая физиология. Активность рецепторов, контролирующих сокращение ($\alpha 2$ -адренорецептора, пуриновых P2X1- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT1-рецептора и TxA2-рецептора) и релаксацию стенки мочеточника (аденозинового A2-рецептора) на фоне блокады $\alpha 1A$ -

адренорецептора в процессе литокинетической терапии у пациентов с локализацией конкрементов разных размеров в верхней, средней и нижней трети мочеточника не получила должного освещения в литературе. В тоже время не вызывает сомнений, что изучение процессов сокращения и расслабления гладкой мышечной ткани невозможно без анализа путей внутриклеточной сигнализации, контролирующих содержание внутриклеточного Ca^{2+} . Поэтому изучение функциональной активности рецепторов тромбоцитов, отражающих влияние патогенетических факторов нефролитиаза и воздействие препаратов литокинетической терапии на организм пациента, представляется новым и важным аспектом современной патофизиологии регуляции мочевыводящих путей.

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

Исследования Х.В. Григоряна выполнены на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных клинко-инструментальных, биохимических и патофизиологических методик. Достоверность полученных результатов и выводов определяется достаточным объемом фактического материала (исследовано 196 больных с с нефролитиазом), использованием информативных параметров траффика конкрементов, анализом молекулярных механизмов регуляции функции стенки мочеточника, корректным статистическим анализом полученных результатов. Диссертантом выполнено современное, весьма информативное, исследования чувствительности рецепторов тромбоцитов *in vitro*, позволяющее интерпретировать пути внутриклеточной сигнализации применительно в регуляции перистальтики мочеточника. Используемые методики являются оригинальными, адекватными сформулированным задач, отражают современный методический уровень научных исследований в патофизиологии. Научная значимость и новизна исследования подтверждаются при анализе литературы.

Достаточный фактический материал и методологически верно сопоставление результатов, позволили соискателю получить достоверные данные, выявить закономерности регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии и сформулировать аргументированные выводы.

3. Структура и содержание диссертации, соответствие требованиям по оформлению диссертации и автореферата

Диссертация изложена на 358 страницах и состоит из введения, 8 разделов (включая обзор литературы, материал и методы исследования, 6 глав собственных исследований), анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 458 наименований (18 кириллицей и 440 латиницей).

Введение написано в соответствии с современными требованиями к диссертационным работам. В нем освещается современное состояние проблемы, мотивируется актуальность темы, отражается связь диссертационной работы с научными программами университета, формулируются цели и задачи исследования, конкретизируются объект, предмет и методы исследования, обосновывается научная новизна и практическая значимость полученных результатов, определяется личный вклад автора, приводятся количественные данные об объеме и структуре диссертационной работы сведения о публикациях и апробации полученных результатов.

Обзор литературы состоит из 4-х подразделов, в которых на основе анализа источников литературы приведены факты, касающиеся патогенеза дисфункции мочеточника при нефролитиазе и возникающие на фоне проведения литокинетической терапии. Благодаря критическому анализу литературы автор определил малоизученные аспекты выбранной научной темы, сформулировал цель и задачи исследования.

Далее представлена информация относительно **материала и методов** исследования, включающая дизайн исследования, критерии отбора и исключения больных, характеристики групп сравнения и контроля.

Основную группу исследования составили 196 пациентов с локализацией конкрементов разных размеров в разных отделах мочеточника. Группа контроля включала 20 практически здоровых добровольцев, проходивших диагностическое обследование у которых при диагностическом обследовании не выявлены клинико-лабораторные признаки сердечно-сосудистой и урологической патологии. В работе проанализированы демографические факторы, коморбидность нефролитиаза, данные ультразвукового исследования, компьютерной томографии, обзорной урографии, рентген-контрастного исследования мочевыводящих путей, экскреторной урографии, лабораторные показатели на момент госпитализации и в динамике лечения, а также – внутриклеточная сигнализация на модели тромбоцитов при нефролитиазе и литокинетической терапии. Используемые автором методы исследования современные и адекватные поставленным целям и задачам. Приведены методы статистической обработки и сравнения полученных цифровых результатов.

Данные собственных исследований представлены в 6 разделах. В третьем разделе «Патогенетические механизмы дисфункции мочеточника при нефролитиазе» приведены данные о факторах риска дисфункции мочеточника при нефролитиазе, которые необходимо учитывать для прогнозирования эффективности медикаментозной терапии. Кроме того, установлена связь между активацией симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем и нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии/ишемии тканей мочеточника, реализацией компенсаторных реакций клеток крови. Приведенные данные позволили диссертанту обосновать целесообразность изучения рецепторов тромбоцитов для анализа механизмов сокращения и релаксации гладкой мышечной ткани мочеточника. Логичной выглядит предложенная концепция развития гематурии и пиелонефрита нефролитиазе.

Четвертый раздел собственных результатов исследования «Гендерные особенности развития осложнений нефролитиаза, модулирующих дисфункцию мочеточника» позволяет конкретизировать различия

реактивности организма у мужчин и женщин, и обосновывает целесообразность индивидуализации схемы литокинетической терапии. Диссертантом установлено, что при коморбидности нефролитиаза с артериальной гипертензией у мужчин активность α_2 -адренорецептора и AT1-рецептора тромбоцитов больше, тогда как при коморбидности с СД 2 типа осложнения нефролитиаза связаны с усилением ишемии тканей почки, системной воспалительной реакцией и ремоделированием стенки сосудов, что проявляется гиперреактивностью P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора. Таким образом, диссертантом установлены возможные механизмы коморбидности, которые ограничивают эффективность проводимой медикаментозной терапии и могут быть причиной дисфункции мочеточника при нефролитиазе.

Пятый раздел «Молекулярные механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии конкрементов средних размеров в верхней трети мочеточника» позволил установить зависимость элиминации конкрементов средних размеров в верхней трети мочеточника от активности α_2 -адренорецептора, TR-рецептора, P2X₁-рецептора; риск нарушения удаления конкрементов связан с сохраняющейся дисрегуляцией путей сигнализации, ответственных за транспорт ионов Ca²⁺.

В поиске ответа на вопрос относительно механизмов различной скорости траффика конкрементов средних размеров в **шестом разделе** диссертант обратился к анализу активности α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, TR-рецептора и A2A-рецептора, которые модулируют функцию гладких миоцитов. Впервые удалось установить следующие факты:

—быстрая элиминация конкрементов воспроизводится при десенситизация TR-рецептора, α_2 -адренорецептора через 48ч и P2X₁-рецептора через 72ч и восстановлении реактивности A2A-рецептора

—медленная элиминация конкрементов происходит на фоне гипореактивности α_2 -адренорецептора P2X₁-рецептора и TR-рецептора; при

этом восстановление нормореактивности A2A-рецептора наблюдается на 5 сутки литокинетической терапии.

Седьмой раздел посвящен «Сигнальной трансдукции элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника при литокинетической терапии». Впервые доказано, что неэффективная элиминация мелких конкрементов (≤ 6 мм) из средней трети мочеточника через 6 суток связана с гиперреактивностью A2A-рецептора, модулирующего релаксацию гладких миоцитов, через 9 суток дополнительно проявляется десенситизация α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора. выявлены различия реактивности рецепторов при быстрой и медленной элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника.

В восьмом разделе «Эффективность элиминации конкрементов из средней и нижней трети мочеточника при модуляции функции α_1 A-адренорецептора в нейро-мышечном синапсе» подтверждено, что траффик мелких конкрементов не зависит от назначения α_{1A} -адреноблокатора. Удаление конкремента зависит от активности A2A-рецептора, который модулирует расслабление мышечной оболочки мочеточника, и реактивности P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора, способных усиливать сокращение стенки мочеточника. Клинически значимым представляется установление индикатора эффективной элиминации мелких конкрементов из средней–нижней трети мочеточника при литокинетической терапии (гиперреактивность P2Y-рецептора). Впервые показано, что причиной нарушения траффика конкрементов средних размеров при литокинетической терапии, включающей блокатор α_{1A} -адренорецептора может быть сохранение избыточного уровня внутриклеточного Ca^{2+} в клетках при взаимодействии рецепторов, связанных с Gq-белком. При отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в схеме медикаментозной терапии эффективная элиминация конкрементов средних размеров из среднего и нижнего отделов мочеточника возможна в случае гиперреактивности A2A-рецептора, P2Y-рецепторов,

нормореактивности $\alpha 2$ -адренорецептора, TR-рецептора и гипореактивности P2X1-рецептора.

В разделе «Анализ и обобщение результатов исследования» проведено сопоставление собственного фактического материала с данными литературы. Это позволило диссертанту корректно проанализировать механизмы регуляции перистальтики мочеочника у пациентов с нефролитоазом; интерпретировать механизмы изменения сенситивности рецепторов тромбоцитов в динамике литокинетической терапии и зависимость этого процесса от индивидуальной реактивности организма.

Диссертант продемонстрировал соответствие полученных результатов литературным данным, определила роль гипердреноактивности и фосфолипазы С в детерминации резистентности пациентов к клопидогрелю и аспирину, а также поддержании провоспалительной активности тромбоцитов.

Выводы диссертации в количестве 6-ти соответствуют поставленным задачам исследования, вполне отражают полученные результаты, достоверны и являются новыми.

4. Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях и съездах Украины и России. Содержание опубликованных 14 работ в полной мере освещает основные результаты исследований, проведенных соискателем по теме диссертации, а также их актуальность и значение для практической медицины.

5. Новизна исследования и полученных результатов. Диссертантом впервые доказано, что тромбоциты являются репрезентативной моделью для оценки механизмов регуляции перистальтики мочеочника при нефролитоазе. Благодаря данному методическому подходу впервые установлена роль симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем в нарушении микроциркуляции и развитии гипоксии/ишемии тканей мочеочника, что способствует развитию дисфункции мочевыводящих путей. Впервые установлено влияние гендерной реактивности пациентов и коморбидности

нефролитиаза с артериальной гипертензией, СД 2 типа на патогенез нарушения спонтанной элиминации конкрементов. Впервые обоснована целесообразность исследования сенситивности активности α_2 -адренорецепторов, P2X₁-рецептора, TR-рецептора и аденозинового A2A для прогнозирования элиминации конкрементов средних размеров из пиелоуретерального сегмента мочеточника. Идентифицированы механизмы регуляции компенсаторных реакций мышечной оболочки мочеточника, обеспечивающих трафик мелких и средних конкрементов при блокаде и функционировании нейро-мышечного синапса гладких миоцитов.

6. Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты диссертационной работы, отражающие молекулярные механизмы регуляции мочеточника при нефролитиазе и назначении литокинетической терапии позволяют сформулировать концепцию патогенеза дисфункции различных отделов мочевыводящих путей и саногенеза гладкой мышечной ткани, обеспечивающего спонтанную элиминацию мелких и средних конкрементов. С практической точки зрения, важным результатом представляется доказанная возможность анализа механизмов регуляции моторики мочеточника на модели тромбоцитов, что может использоваться для диагностики и прогнозирования эффективности стандартной литокинетической терапии. Апробация результатов работы в клинических условиях позволит усовершенствовать медикаментозную терапии применительно к локализации и размерам конкрементов

7. Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации. Диссертация Х.В. Григоряна и автореферат оформлены в соответствии с регламентированными требованиями к работе, представляемой на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Структура автореферата в полной мере отражает структуру диссертации, а содержание автореферата освещает основное содержание диссертационной работы.

8. Замечания и пожелания к диссертации и автореферата по их содержанию и оформлению.

Каких-либо принципиальных замечаний по диссертационной работе Х.В.Григоряна нет. В целом положительно оценивая работу, хотелось бы сделать некоторые **замечания**:

1. Используется разноплановый анализ механизмов регуляции элиминации конкрементов разных размеров из верхней трети мочеточника. Так. В главе 5 у пациентов с наличием средних конкрементов приводится динамика активности рецепторов в различные сроки литокинетической терапии; тогда как в главе 7 – за основу берется сигнальная трансдукция при неэффективной и эффективной элиминации мелких конкрементов оформления диссертационной работы.

2. Логично было ожидать анализа механизмов различной скорости элиминации конкрементов средних размеров из мочеточника в мочевой пузырь.

В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие **вопросы**:

1. Как проявляется индивидуальная реактивность организма на пуринергической сигнализации?
2. В каком проценте наблюдений происходит спонтанная элиминация конкрементов из мочеточника?
3. Уточните механизм релаксации стенки мочеточника при назначении селективного α_{1A} -адроблокатора.
4. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в составе медикаментозной терапии влияет на сокращение или релаксацию гладкой мышечной ткани мочеточника?

Еще раз надо подчеркнуть, что принципиальных замечаний по диссертации Г.В. Григоряне нет.

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики,
83099, ДНР, Донецк, пр-т.Ильича,14

Телефон +38 (062) 312-71-13, e.mail doktmo.mzdnr@mail.ru

Даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных



Н.М. Енгенов

« » _____ 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Енгенова Никоса Михайловича

«ЗАВЕРЯЮ»:

Начальник отдела кадров

Донецкого клинического территориального медицинского объединения
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики



Е.А. Яременко

8. Вывод.

Диссертация Григоряна Хачена Володяевича «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом», выполненная в ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» является завершенным научным исследованием, в котором решена актуальная научная проблема – повысить информативность диагностики, прогнозирования и эффективность литокинетической терапии у пациентов с локализацией конкрементов в разных отделах мочевыводящих путей.

Учитывая актуальность темы, объем проведенных исследований, обоснованность и научную новизну выводов, теоретическое и практическое значение можно констатировать, что диссертационная работа Хачена Володяевича «Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом» отвечает 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), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.03.03- патологическая физиология),
профессор, заведующий хирургическим отделением №2
Донецкого клинического территориального
медицинского объединения Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики



Н.М.Енгенов