



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки
Минздрава России)

кв-л 50-летия Обороны Луганска, д. 1г,
г. Луганск, г.о. Луганский,
Луганская Народная Республика,
Российская Федерация, 291045,
тел.: (8- 857-2), (022) 34-71-13,
факс: (8- 857-2), (022) 34-71-16
e-mail: kanclgmu@mail.ru
web: <https://www.lgmu.ru>

УТВЕРЖДАЮ

Ректор
ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт.
Луки Минздрава России
А.В. Горба
2023

« 6 » ноября 2023 № _____
На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации
Перенесенко Анастасии Олеговны,
на тему «Механизмы формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных
агрегатов при хроническом обструктивном пиелонефрите»,
представленной в специализированный ученый совет 03.2.001.04
(Д 01.022.05) при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования «Донецкий
государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Отсутствие фундаментальных знаний, касающихся влияния системных
и паракринных регуляторов на формирование и состав тромбоцитарно-
лейкоцитарных агрегатов при хронической и острой воспалительной реакции

Вх. № 103 / 3-11
от « 01 » 12 2023г.

в мочевыводящих путях, сдерживает совершенствование консервативной терапии у пациентов с нефролитиазом. Продолжается поиск критериев, позволяющих дифференцировать фазы рецидива и ремиссии хронического обструктивного пиелонефрита. Требуют выяснения механизмы формирования циркулирующих агрегатов и пути внутриклеточной сигнализации в клетках крови, обеспечивающих рекрутирование лейкоцитов из сосудистого русла в ткани мочеточника.

На основании приведенных аргументов можно заключить, что выбранная тема диссертационного исследования в настоящее время актуальна, в ее контексте существует ряд задач, решение которых позволит получить новые научные факты, важные для понимания патофизиологии почек и мочевыводящих путей.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки

Диссертационная работа А.О. Перенесенко является фрагментом плановой научно-исследовательской работы «Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронического нарушения органного кровообращения», зарегистрированной в ДонНМУ им. М.Горького (УН 19.01.01).

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

В основу методологии 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; тремя 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 195 пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом), использовании современных методов клинико-инструментального и биохимического исследования и корректной статистической обработки полученных результатов.

Для реализации заявленной темы исследования автором сформулирована цель диссертации и ее задачи. В частности, целью исследования является установить механизмы взаимодействия клеток крови при реализации воспалительной реакции в мочевыводящих путях у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом.

Достижение поставленной цели диссертант осуществляла поэтапно, в каждой из глав работы представлены результаты исследований, позволяющие сформировать оценить индивидуальную реактивность пациентов с нефролитиазом; проанализировать механизмы формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в фазе ремиссии и рецидива хронического обструктивного пиелонефрита и установить роль тромбоцитов в развитии воспалительной реакции.

Доказано, что исследование клеток крови *in vitro* являются репрезентативной моделью для верификации механизмов внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах и лейкоцитах, обеспечивающих их взаимодействие.

Впервые подтверждено, что в фазе ремиссии и рецидива ХОПН рекрутирование Лц из сосудистого русла достигается посредством стимуляции α_2 -адренорецептора, пуриновых P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора. Установлено, что индивидуальная реактивность организма при ХОПН проявляется наличием гипо-, нормо- и гиперреактивного фенотипов клеток крови, отличающихся реакцией на провоспалительные стимулы (адреналин, АДФ и ФАТ). Впервые идентифицированы пути

внутриклеточной сигнализации, обеспечивающие модуляцию функциональной активности Тц на этапе формирования ТЛА, что предопределяет развитие воспалительной реакции в мочеточнике. Определена роль адренергической регуляции компенсаторной реакции клеток крови при развитии хронического воспалительного процесса в мочеточнике. Впервые доказана роль пуринергической сигнализации в индукции тромбоцитов и последующего рекрутирования лейкоцитов из сосудистого русла.

Проведенное исследование способствовало созданию концепции инициации и ограничения воспалительной реакции в мочевыводящих путях, обусловленной индивидуальной реактивностью организма у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом; позволило установить механизмы регуляции компенсаторных реакций клеток крови при развитии острого и хронического воспалительного процесса, а также обеспечило понимание путей внутриклеточной сигнализации при формировании тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов. Разработанные методы исследования взаимодействия клеток крови при воспалении позволяют анализировать механизмы развития воспалительной реакции; клеточный состав агрегатов; контролировать и корректировать эффективность лечебных мероприятий у пациентов с ХОПН. Полученные данные позволят повысить информативность диагностических мероприятий и могут стать факторами прогнозирования риска инициации фаз ХОПН с учетом индивидуальной реактивности организма пациента.

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

1. Использование однофакторных моделей логистической регрессии позволяет повысить эффективность диагностики хронического и острого воспаления в мочеточнике путем определения критических значений

лейкоцитоза, СОЭ, СРБ.

2. Оценка количества циркулирующих в крови агрегатов на этапе госпитализации пациентов позволяет прогнозировать риск развития острого пиелонефрита.

3. Анализ активности α_2 -адренорецептора, пуриновых P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора тромбоцитов способствует уточнению перехода хронической воспалительной реакции в острый пиелонефрит.

4. Адренореактивные фенотипы клеток крови у пациентов в фазе ремиссии ХОПН и пуринергические фенотипы – в фазе рецидива ХОПН отражают индивидуальную реактивность организма, что позволяет персонифицировать противовоспалительную терапию при нефролитиазе.

5. Гиперреактивность рецепторов тромбоцитов может рассматриваться как ранний индикатор выраженности рекрутирования лейкоцитов из сосудистого русла для реализации воспалительной реакции в тканях мочеточника.

6. Идентификация путей внутриклеточной сигнализации на изолированных тромбоцитах позволяет конкретизировать механизмы взаимодействия клеток крови при формировании агрегатов в фазе ремиссии и рецидива хронического обструктивного пиелонефрита.

Высокий методический уровень проведенных исследований, большой объем наблюдений, корректная 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 26 научных работ, в том числе: 11 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «патологическая физиология» и 15 публикаций – 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.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 193 страницах печатного текста, содержит 33 таблицы, иллюстрирована 32 рисунками; список литературы включает 80 отечественных и 217 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 механизмы взаимодействия клеток крови при реализации воспалительной реакции в мочевыводящих путях у пациентов с ХОПН, позволяют идентифицировать новые мишени фармакологической коррекции, что позволит усовершенствовать тактику медикаментозной терапии при нефролитиазе.

Замечания и пожелания, касающиеся содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертация и автореферат А.О. Перенесенко оформлены в соответствии с основными требованиями ВАК ДНР и РФ, касающимися содержания и оформления диссертаций и авторефератов диссертаций, которые подаются на соискание ученой степени кандидата 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 Перенесенко Анастасии Олеговны «Механизмы формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при хроническом обструктивном пиелонефрите», выполненная на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, является законченным научным трудом, который содержит решение важной научной задачи – изучить молекулярные механизмы инициации и ограничения воспаления, обусловленные индивидуальной реактивностью организма пациентов с ХОПН, что позволит персонифицировать схему консервативной терапии посредством модуляции внутриклеточной сигнализации тромбоцитов и лейкоцитов. Исследование имеет значение для формирования знаний патогенеза тромбовоспаления, а также совершенствованию тактики противовоспалительной терапии при мочекаменной болезни.

Заключение

По актуальности, обоснованности полученных результатов, теоретическому и практическому значению, научной новизне диссертационная работа Перенесенко Анастасии Олеговны «Механизмы формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при хроническом обструктивном пиелонефрите», полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «02» ноября 2023).

Бобрышева Инесса Венидиктовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации

291045, Российская Федерация, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г.

e-mail: kanclgmu@mail.ru

«02» ноября 2023

Подпись Бобрышевой Инессы Венидиктовны и указанные сведения заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ЛГМУ
им. Свт. Луки Минздрава России
д. мед. н., доцент



С.В. Ярцева