

ОТЗЫВ

официального оппонента, Золотухина Сергея Евгеньевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом координации научных исследований и прогнозирования Республиканского травматологического центра МЗ ДНР на диссертацию Перенесенко Анастасии Олеговны «Механизмы формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при хроническом обструктивном пиелонефрите», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 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 (далее – ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России) по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

1. Актуальность темы

Осложнения нефролитиаза продолжают оставаться одной из актуальных проблем урологии, несмотря на внедрение в практику современных способов литокинетической терапии и методов литотрипсии. Патогенез дисфункции клеток крови при нефролитиазе не получил должного освещения в литературе, что затрудняет разработку адекватных методов профилактики и лечения пиелонефрита. В этом контексте перспективными могут оказаться исследования влияния индивидуальной реактивности организма на развитие адаптационных и компенсаторных реакций клеток крови, а также расшифровка механизмов рецидивирования воспаления в лоханке и мочеточнике. Однако, при всей очевидности роли индивидуальной реактивности в возникновении и устранении общепатологических процессов, в литературе отсутствуют четкие критерии оценки начала и развития острого пиелонефрита. Характеристики тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА) продолжают обсуждаться в контексте поиска наиболее информативных маркеров инициации воспалительной реакции.

Предполагается, что пусковым моментом в формировании ТЛА является активация тромбоцитов, однако механизмы кооперации клеток крови и задействованные при этом пути сигнализации остаются малоизученными. Мультифакториальный потенциал при активации тромбоцитов подтверждается их взаимодействием с различными видами лейкоцитов: моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами, базофилами и Т-лимфоцитами.

Учитывая влияние системных и локальных регуляторов на функцию клеток крови, исследование механизмов взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов при реализации воспалительной реакции у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом является актуальным и перспективным исследованием современной патофизиологии.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных физиологических, биохимических и морфологических методов исследования. Достоверность результатов подтверждена корректными методами статистической обработки фактического материала с использованием вариационного, корреляционного, однофакторного дисперсионного анализа.

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

Диссертация изложена на 193 страницах и состоит из введения, пяти разделов (включая обзор литературы, материал и методы исследования, 3-х глав собственных исследований), анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 297 наименования (80 кириллицей и 217 латиницей). Диссертация содержит 33 таблицы и иллюстрирована 32 рисунками.

Введение написано в соответствии с требованиями к кандидатским диссертациям. В представленном разделе отражено современное состояние актуальности темы, отражается связь диссертационной работы с научно-исследовательскими программами университета. Кроме того, формулируются цели и задачи исследования, конкретизированы объект, предмет и методы исследования, обосновывается научная новизна и практическая значимость полученных результатов, определяется личный вклад автора, приводятся сведения об апробации результатов и количественные данные об объеме и структуре публикаций по теме диссертации. Приведен перечень 14 научных конференций, на которых были обсуждены результаты выполненной диссертационной работы.

Обзор литературы состоит из 3-х подразделов. В данных разделах, на основе анализа источников литературы, приведены сведения, касающиеся молекулярных паттернов активации воспалительного процесса в почке и МВП; описаны этапы формирования межклеточных коопераций и роль Тц в индукции воспаления. Благодаря анализу литературы соискатель определил аспекты выбранной научной темы и сформулировал задачи исследования.

В диссертации представлены **материалы и методы исследования**, характеристика пациентов, критерии включения и исключения пациентов, формирование дизайна исследования. Группу исследования составили 195 пациентов с ХОПН; группа контроля включала 15 практически здоровых добровольцев. В главе представлены критерии оценки воспалительной реакции (наличие лейкоцитоза, уровень СОЭ, СРБ); характеристики агрегатограмм; методика визуализации и оценки количества ТЛА; методы статистической обработки результатов. Таким образом, использованные автором методы исследования позволяют достигнуть поставленную цель и решить задачи исследования.

Данные собственных исследований представлены в трех главах. В **третьей главе** приведены результаты клинико-лабораторной диагностики воспаления у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом.

Установлено, что тяжесть воспалительной реакции при пиелонефрите связана с полом, возрастом пациента и проведением оперативного вмешательства по удалению конкрементов. Представляет интерес анализ информативности традиционных маркеров воспаления в фазе ремиссии и рецидива ХОПН, а также возможность прогнозирования воспалительной реакции в мочеточнике по значениям основных лабораторных показателей.

Четвертая глава собственных результатов исследования *содержит* информацию, касающуюся механизмов взаимодействия клеток крови при формировании ТЛА. Диссертанту удалось показать, что у здоровых лиц основную роль во взаимодействии тромбоцитов и лейкоцитов играют паракринные механизмы. Выявленная динамика количества ТЛА в фазе ремиссии и рецидива ХОПН, подтверждает включение компенсаторных реакций клеток крови при развитии воспаления. Диссертантом впервые идентифицированы фенотипы ТЛА (гипо-, нормо-, гиперреактивный) отражающие индивидуальную реактивность организма. В фазе ремиссии ХОПН информативным показателем фенотипа является реактивность $\alpha 2$ -адренорецептора, тогда как в фазе рецидива активность пуриновых P2Y-рецепторов, сопряженных с Gi-, и Gq-белками.

В рамках **пятой главы** исследованы селективные механизмы проагрегантной активации тромбоцитов, предшествующие взаимодействию с лейкоцитами (то есть формированию ТЛА). Доказано, что активность рецепторов тромбоцитов может служить ранним индикатором развития воспаления. Впервые установлено, что максимальное вовлечение тромбоцитов в формирование ТЛА имеет место при гиперадренореактивном фенотипе клеток крови и связано со стимуляцией $\alpha 2$ -адренорецептора P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора.

В разделе «**Анализ и обобщение результатов исследования**» благодаря сопоставлению собственного фактического материала с данными литературы диссертантка *подтвердила*, что количество ТЛА и активность рецепторов тромбоцитов могут рассматриваться как информативные

индикаторы развития острого пиелонефрита, а также доказала возможность персонификации консервативной терапии у пациентов с нефролитиазом посредством модуляции внутриклеточной сигнализации клеток крови.

Шесть выводов диссертации полностью отражают полученные результаты, являются достоверными, поскольку базируются на большом фактическом материале, обработанном с помощью адекватных статистических методов, их содержание и формулировка подтверждают решение избранной диссертантом научной задачи.

4. Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на 14 конференциях и форумах. Содержание опубликованных 26 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. Автор разработал и апробировал комплексный подход, позволяющий расшифровать механизмы индивидуальной реактивности организма, регулирующие инициацию и развитие воспалительной реакции в мочевыводящих путях при пиелонефрите.

В диссертации впервые продемонстрировано наличие гипо-, нормо- и гиперреактивного фенотипов клеток крови, отличающихся реакцией на провоспалительные стимулы (адреналин, АДФ и ФАТ), что отражает индивидуальную реактивность организма. Впервые установлены пути сигнализации, обеспечивающие модуляцию функциональной активности тромбоцитов на этапе формирования ТЛА.

6. Значимость результатов работы для науки и практики

Установлены особенности изменения чувствительности рецепторов клеток крови в фазе ремиссии и рецидива обструктивного пиелонефрита, что является теоретической основой для совершенствования дифференциальной диагностики заболеваний почек и мочевыводящих путей. В фазе ремиссии

ХОПН фактором риска развития острой воспалительной реакции является наличие гиперадренореактивного фенотипа клеток крови, что определяет неблагоприятный прогноз лечения пациентов с нефролитиазом. В фазе рецидива заболевания таким фактором риска является наличие гипо- и гиперпуринергического фенотипа ТЛА. Параметры чувствительности $\alpha 2$ -адренорецептора, P2Y-рецепторов и представляются важными для трактовки эффективности фармакологической коррекции у пациентов с острым пиелонефритом.

С практической точки зрения патогенетическое обоснование коррекции дисфункции клеток крови путем использования ингибиторов и агонистов адренорецепторов, пуриновых P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора при ХОПН открывает возможность разработки индивидуализированной терапии пациентов с нефролитиазом.

7. Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации.

Диссертация А.О. Перенесенко и автореферат оформлены в соответствии с рекомендациями ВАК РФ. Содержание автореферата в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы.

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

Принципиальных замечаний нет. Оценивая работу в целом, уместно уточнить ряд вопросов и сделать некоторые замечания. Итак, **замечания:**

1. Целесообразно было бы в конце 3-5 разделов представить сравнительную характеристику механизмов формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в фазе ремиссии и рецидива обструктивного пиелонефрита.

2. При анализе статистических показателей воспроизводится различное количество знаков после запятой (Например, в таблице 4.5 – $P1 < 0,0001$; ДИ 8,145 – 11,5), что затрудняет сопоставление цифрового материала.

3. Имеются смысловые и стилистические погрешности (с.102 – «Гипотеза, у пациентов в фазе рецидива также...»; С. 124 – «... *голичество* сформированных ТЛА...»; с.130– (...*варибельность* значений); с.131. – «...*скорость* внутриклеточных сигнальных механизмов функционировала на адекватном уровне; с.144 – «...*десенситизации*...» и т.п), которые отвлекают от восприятия текстовой информации.

4. В тексте глав собственных исследований часто обсуждаются полученные результаты. В этой связи, необходимо либо привлекать данные литературы, либо перенести эти фрагменты в соответствующий раздел диссертационной работы.

5. Глава 5 не завершается обобщающим заключением, которое призвано ответить на вопрос – какие механизмы регуляции адапционных реакций Тц в процессе формирования ТЛА при наличии острого и хронического воспалительного процесса в мочеточнике могут быть предметом фармакологической коррекции для совершенствования медикаментозной терапии при нефролитиазе.

Также хотелось бы услышать ответы диссертанта на следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор агонистов, используемых в исследовании процесса формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов.
2. Влияет ли назначение нестероидных противовоспалительных препаратов на формирование ТЛА?
3. Могли бы Вы кратко сформулировать особенности механизмов адренергической сигнализации при формировании клеточных агрегатов в фазе ремиссии и рецидива ХОПН?

Эти замечания и пожелания не являются принципиальными и не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Перенесенко А.О.

9. Вывод. Диссертация Перенесенко Анастасии Олеговны «Механизмы формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при хроническом

обструктивном пиелонефрите», выполненная в ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, является законченной научной работой, содержащей решение важной научной задачи – обосновать возможность персонализации противовоспалительной терапии в фазе ремиссии и рецидива хронического обструктивного пиелонефрита.

Исходя из актуальности, теоретического и практического значения, научной новизны, обоснованности полученных результатов, диссертационная работа Перенесенко Анастасии Олеговны «Механизмы формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при хроническом обструктивном пиелонефрите» 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 кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования
Республиканского травматологического
центра МЗ ДНР,
д.м.н., профессор

С.Е. Золотухин



*Подпись Золотухина
Сергей Евгеньевич
"Заверю"
Надлежащим образом
кадров Республиканского
травматологического центра
МЗ ДНР*

Н.А. Водоплазская