

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры патофизиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», доктора медицинских наук Морозовой Ольги Леонидовны по диссертации Акименко Марины Анатольевны на тему: «Патогенетические механизмы изменения нефрона при односторонней обструкции верхних мочевыводящих путей в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

### *Актуальность темы диссертационного исследования*

Диссертационное исследование Акименко Марины Анатольевны выполнено на актуальную тему и посвящено уточнению механизмов изменений нефрона обструктивной и контралатеральной почек в патогенезе односторонней обструкции верхних мочевыводящих путей.

В настоящее время установлено, что обструктивная уропатия является причиной острой почечной недостаточности в 10% случаев, а хронической почечной недостаточности - в 4% случаев, и занимает одно из значимых мест среди причин смертности во всем мире. Глобальная распространённость хронической болезни почек (ХБП) по данным мета-анализа Hill N.R. et al., 2016 составляет 11-13%, что превосходит распространённость сахарного диабета. ХБП является социально значимым заболеванием, приводящим к снижению качества жизни и к ранней потере трудоспособности. Согласно эпидемиологическим прогнозам, значение ХБП для мирового здравоохранения будет только расти [Webster, A. C. et al., 2017]. Основная проблема ведения пациентов с ХБП – ограниченные возможности современных маркеров заболевания, которые позволяют диагностировать повреждение почек только после истощения почечного резерва и гибели существенной части нефронов [Zhang, W. R. & Parikh, C. R., 2019]. К развитию ХБП может привести множество этиологических факторов и заболеваний, по мере ухудшения функции почек, вне зависимости от этиологии, у пациентов снижается качество жизни и повышается риск смерти [Webster A.C., al., 2017]. Современные методы диагностики ХБП выявляют только поздние стадии болезни, что приводит к существованию феномена «слепого пятна» на ранних стадиях ХБП: существует повреждение почек, но репрезентативные способы его выявления отсутствуют. Несвоевременная диагностика повышает риск развития осложнений и снижает эффективность возможного лечения.

Длительная обструкция мочевыводящих путей приводит к патологическим изменениям как в пораженной, так и в контралатеральной почке, нарушая ее нормальное функционирование. Учитывая высокую социальную значимость обструктивных заболеваний, приводящих к инвалидизации молодого трудоспособного населения, необходима комплексная оценка маркеров поражения почек. Вышесказанное подтверждает необходимость дальнейшего изучения и уточнения механизмов повреждения различных отделов нефрона в динамике на экспериментальной модели механической обструкции.

***Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Научная новизна экспериментального исследования Акименко М.А. определяется тем, что в работе представлены данные относительно динамики изменений фенотипа эпителия канальцевой части нефрона контралатеральной почки и ее значение для установления сроков декомпенсации, как ключевого патогенетического звена при длительной обструкции парного органа. Выявлена связь клинических проявлений и лабораторных показателей у экспериментальных животных с динамикой изменений патологических в обструктивной и компенсаторных в контралатеральной почках при односторонней обструкции мочеточника. Установлено значение компенсаторного почечного роста, проявляющегося увеличением элементов нефрона, в частности, площади сосудистого клубочка нефрона, диаметра проксимального канальца за счет высоты его эпителия, увеличением высоты эпителия дистального канальца, в усилении функций контралатеральной почки в динамике односторонней обструкции мочеточника *in vivo*. Продемонстрирована динамика трансформации эпителия канальцевой части нефрона обструктивной и контралатеральной почек, которая проявляется изменением формы эпителиоцитов, их апикальным сужением и нарушением плотных контактов между эпителиоцитами.

***Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе***

Обоснованность научных положений и выводов подтверждается адекватным подбором современных стандартизированных методик, репрезентативной выборкой и статистической обработкой полученных результатов, глубоким анализом и логичной интерпретацией полученных данных. Для решения задач проведен анализ результатов экспериментального

исследования с широко апробированной моделью на 27-х беспородных кроликах-самцах. Содержание, питание, уход за животными и выведение из эксперимента осуществляли в соответствии с нормативными документами по работе с лабораторными животными.

Выводы, сформулированные в диссертации, базируются на основе полученных результатов исследования, обладают достоверностью, что подтверждается печатными статьями в соавторстве в изданиях, рекомендованных ВАК. Полученные данные могут являться основой для проведения дальнейших исследований, направленных на создание новых подходов в лечении хронической почечной дисфункции при обструктивных уропатиях, и найдут свое применение в практической работе патофизиологов, нефрологов, урологов при диагностике, лечении и профилактике ХБП.

### ***Структура и содержание работы***

Диссертация Акименко М.А. представлена в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, главы с результатами собственных исследований, главы анализа и обобщения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 7 таблиц и 40 рисунков. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и содержит 256 источника, в том числе – 202 зарубежных.

Введение дает представление о современном состоянии вопроса по теме диссертации и обосновывает актуальность исследования. Четко сформулированы цель и задачи.

Обзор литературы логично структурирован, содержит сведения о современных представлениях патогенеза обструктивных заболеваний почек. Оцениваются методические подходы и результаты, полученные авторами мировой и отечественной науки.

Во второй главе представлена модель экспериментального исследования с достаточным количеством экспериментальных животных, распределенных по группам в соответствии со сроками наблюдения. Материалы и методы раскрыты в полной мере на основе клинико-лабораторных, биохимических, морфологических, морфометрических, иммуногистохимических и статистических методик.

В третьей главе дано подробное описание результатов собственных исследований, приведены сводные таблицы, схемы, гистограммы результатов, статистической обработки полученных данных и микрофотографии, отражающие экспериментальную динамику изменений.

В заключении автор подчеркивает значимость результатов собственного исследования для науки и клинической практики.

Выводы соответствуют поставленным задачам, достоверны и обоснованы автором, логично вытекают из полученных данных, а практические рекомендации не вызывают сомнений. В автореферате в краткой форме изложены результаты выполненного диссертационного исследования, отражены ее основные положения.

В целом работа носит завершённый характер и является цельным научным исследованием. Принципиальных замечаний и возражений по сути и структуре работы, формулировке цели, задач исследования, основных положений, количеству и качеству анализируемого материала, интерпретации результатов исследования и сделанных на основании этого выводов нет.

Однако при знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов, которые задаются мной с целью научной дискуссии:

1. Как был произведен расчет необходимого размера выборки и что легло в основу выбора точек исследования 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки?
2. Чем обусловлен выбор молекулярных маркеров мезенхимального и эпителиального фенотипов? Учитывалось ли влияние триггерных сигналов для индукции эпителиально-мезенхимального перехода, таких как трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF  $\beta$ 1) и маркеров гипоксии?
3. Как известно, в контрлатеральной почке вслед за адаптивными процессами, спустя некоторое время, начинаются склеротические. Как Вы считаете, какие механизмы могут лежать в основе этих изменений и не предполагаете ли изучать их в дальнейшем?

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенного исследования.

#### ***Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Автореферат соответствует положениям, выносимым на защиту, отражает основное содержание диссертационной работы.

#### ***Заключение о соответствии диссертации требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней***

Диссертационная работа Акименко Марины Анатольевны на тему: «Патогенетические механизмы изменения нефрона при односторонней обструкции верхних мочевыводящих путей в эксперименте», представленная

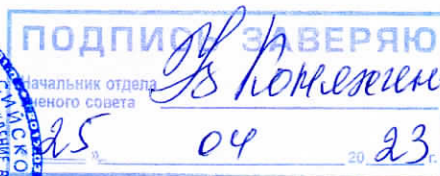
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научным квалификационным трудом, в котором автором решена актуальная задача в области общей и клинической патофизиологии – установить адаптационные механизмы и патогенез изменений нефрона в обструктивной и контралатеральной почках в динамике экспериментальной односторонней обструкции мочеточника.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов работа Акименко М.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842 (с изменениями от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры патофизиологии  
Института биодизайна и моделирования  
сложных систем НТПБ  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова МЗ РФ

 Морозова Ольга Леонидовна

«25» апреля 2023 г



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)); кафедра патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины.

Индекс, почтовый адрес места работы:  
119019 Москва, Никитский бульвар 13, с.1  
Тел. 8 (495) 690-04-80;  
e-mail: [morozova\\_o\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:morozova_o_1@staff.sechenov.ru)  
Электронный адрес организации: <https://www.sechenov.ru>