

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Балмасовой Ирины Петровны на диссертационную работу Кудряшова Сергея Игоревича «Роль цитокинов в хронизации гломерулонефрита», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.072.01 при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России», по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы диссертации

В последние годы большое внимание уделяется изучению вопросов, связанных с хронической болезнью почек (ХБП), в связи с прогрессирующим ростом во всем мире числа пациентов с ХБП. Концепция ХБП, предложенная в 2002 г. по инициативе Национального почечного фонда NKFK/DOQI (США) и получившая мировое признание, нацеливает на внедрение в клиническую практику принципов раннего распознавания заболеваний, приводящих к развитию ХБП и своевременного их лечения. Хронический гломерулонефрит занимает в России лидирующее положение в числе причинных факторов ХБП, приводящих к терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (гемодиализ, аллотрансплантация почки). К настоящему времени отсутствуют информативные критерии раннего прогнозирования хронического течения гломерулонефрита. Их разработка теснейшим образом связана с изучением механизмов хронизации острого гломерулонефрита. В связи с приведенным становится очевидной актуальность диссертационного исследования Кудряшова С.И., нацеленного на изучение одной из сторон хронизации гломерулонефрита – роли цитокинов в иммунопатогенезе хронизации гломерулонефрита на примере постинфекционного гломерулонефрита.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы определяется тем, что установлены современные клинико-эпидемиологические особенности постинфекционного гломерулонефрита у взрослых. Результаты исследования продемонстрировали определяющее влияние уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов на характер клинического течения постинфекционного гломерулонефрита. Получены данные об ассоциации острого течения постинфекционного гломерулонефрита с повышенной продукцией в дебюте заболевания провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A, TNF α и противовоспалительного цитокина IL-10. Недостаточная активация продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-17A на фоне повышенного уровня противовоспалительного цитокина RAIL-1 β обуславливает хроническое течение заболевания. Получены новые данные о связи сниженного уровня активации образования провоспалительных цитокинов при гломерулонефрите хронического течения с низкой экспрессией на моноцитарных клетках (первостепенных продуцентах провоспалительных цитокинов) патоген-распознающих рецепторов – TLR2 и TLR4.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В результате проведенного исследования обосновано преимущество использования для оценки цитокинового профиля у больных гломерулонефритом нормализованных по мочевоmu уровню креатинина показателей содержания цитокинов в моче, что имеет важное значение для проведения научных исследований в нефрологии, позволяя совершенствовать методологию исследований цитокинового профиля у больных с различной почечной патологией.

Практическая ценность работы состоит в том, что выявление зависимости характера течения постинфекционного гломерулонефрита от уровней продукции цитокинов в дебюте заболевания позволяет рекомендовать клиницистам использовать лабораторный показатель – цитокиновый индекс

IL-1 β /RAIL-1 β для прогнозирования острого и хронического течения гломерулонефрита уже в период манифестации заболевания. Лабораторный показатель вычисляется по уровням цитокинов IL-1 β и RAIL-1 β в моче, что обеспечивает неинвазивность, доступность предложенного автором нового метода прогнозирования характера клинического течения гломерулонефрита.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Диссертация Кудряшова С.И. изложена на 184 страницах печатного текста, иллюстрирована 46 таблицами и 5 рисунками, написана в научном стиле хорошим литературным языком, оформлена в соответствии с существующими требованиями. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. В списке литературы приведено 230 библиографических ссылок – 20 отечественных и 230 зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность рассматриваемой проблемы, определяет цель исследования и 4 основные задачи для ее достижения, формулирует положения, выносимые на защиту, научную новизну, излагает данные о практической реализации и апробации результатов исследования.

В главе 1 представлен обзор литературы – научный анализ современных достижений в изучении патогенеза гломерулонефритов, участия компонентов врожденного и приобретенного иммунного ответа в гломерулярном повреждении. Отдельно выделен раздел, посвященный обсуждению известных к настоящему времени результатов изучения механизмов хронизации гломерулонефрита на примере постинфекционного гломерулонефрита и роли цитокинов в патогенезе постинфекционных гломерулонефритов острого и хронического течения.

Глава 2 включает описание дизайна, материалов и методов проведенного исследования.

Центральное место в диссертации занимают результаты собственных исследований, изложенные главах 3-4. В главе 3 представлен анализ клинико-лабораторных особенностей постинфекционных гломерулонефритов острого и хронического течения. В главе 4 приведены результаты сравнительного изучения показателей цитокинового профиля, иммунного статуса у больных постинфекционным гломерулонефритом острого и хронического течения, а также – данные по изучению корреляционных связей уровней циркулирующих в крови цитокинов и показателей содержания цитокинов в моче с иммунологическими и стандартными клинико-лабораторными показателями крови и мочи.

В отдельный раздел выделено «Обсуждение полученных результатов», в котором содержится анализ, обобщение полученных данных с сопоставлением полученных результатов с современными литературными данными. Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных результатов исследования, аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в диссертационной работе, и дает полное представление о содержании и результатах проведенных исследований.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений, выводов диссертационного исследования обеспечивается обоснованным выбором методологической базы исследования, достаточным объемом исследования, грамотно использованным набором приемов параметрических и непараметрических методов статистического анализа полученных результатов, умелым сопоставлением полученных результатов с литературными данными. Выводы логически

вытекают из анализа, интерпретации, обобщения полученных результатов и собственных заключений диссертанта. Разработанные практические рекомендации отличаются конкретностью и содержат всю необходимую информацию для реализации их в клинической практике.

Оценивая работу, следует отметить наличие таких погрешностей, как редкие опечатки и текстовые стилистические ошибки.

При изучении диссертационной работы возникли вопросы уточняющего и дискуссионного характера:

1. В число лабораторных тестов, использованных в исследовании, Вы включили количественное определение 9 различных цитокинов, а также изучение экспрессии на моноцитах периферической крови двух типов TLR – TLR2 и TLR4. В материалах диссертации не встретилось четкого обоснования необходимого для решения поставленных задач спектра лабораторных тестов. Чем Вы руководствовались при выборе необходимого количества показателей цитокинового профиля? Почему при тестирования экспрессии TLR на моноцитах остановились на TLR2 и TLR4?

2. Одним из критериев установления постинфекционного гломерулонефрита является гипокомplementемия. В этой связи хотелось бы выяснить, обнаружено ли влияние уровней C3 и C4 на клинические показатели, лабораторные показатели мочи и крови? Отмечались ли корреляционные связи между сывороточными и мочевыми уровнями компонентов комплемента – C3 и C4?

Высказанные вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки качества диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа С.И. Кудряшова «Роль цитокинов в хронизации гломерулонефрита», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Л.М. Карзаковой, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – изучение роли цитокинов в механизмах хронизации гломерулонефрита с целью разработки эффективных методов прогнозирования

хронического течения гломерулонефрита, имеющей существенное значение для внутренних болезней и клинической иммунологии.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заведующая лабораторией патогенеза
и методов лечения инфекционных заболеваний
Научно-исследовательского медико-
стоматологического института ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Минздрава Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор (14.00.16 – патологическая физиология,
14.00.36 - аллергология и иммунология)

 И.П. Балмасова

Подпись доктора медицинских наук,
профессора И.П. Балмасовой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Минздрава Российской
Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

30.04.2019г.

Ю.А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
Телефон: (8495) 609-67-00 (справочная университета), (8495) 684-32-72 (Ученый совет)
E-mail: msmsu@msmsu.ru