

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Брезгуновой Анны Александровны

на тему: «Изучение механизмов острого почечного повреждения и подходов к нефропротекции при ишемии почки и системном воспалении»

по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

### **Актуальность избранной темы**

Острое почечное повреждение (ОПП) представляет собой одну из наиболее серьезных проблем современной медицины, что обусловлено его высокой распространенностью, сложностью патогенеза и отсутствием эффективных методов лечения. ОПП является частым осложнением при различных патологических состояниях, таких как сепсис, ишемия, травмы, хирургические вмешательства, а также при применении нефротоксичных препаратов. По данным эпидемиологических исследований, ОПП встречается у 15% госпитализированных пациентов и более чем у 50% пациентов в отделениях интенсивной терапии, что делает его одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в стационарах.

Особую актуальность проблема ОПП приобретает в контексте системного воспаления и сепсиса, которые являются одними из основных причин развития полиорганной недостаточности, включая почечную дисфункцию. У новорожденных пациентов с сепсисом ОПП развивается особенно часто, что связано с незрелостью выделительной системы и повышенной чувствительностью почек к повреждающим факторам. При этом лечение сепсиса часто требует применения антибиотиков, многие из которых обладают нефротоксическим действием, что усугубляет течение ОПП.

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза ОПП, до сих пор отсутствуют эффективные методы его лечения, что делает поиск новых терапевтических подходов крайне важным. В настоящее время основная стратегия лечения ОПП ограничивается поддерживающей терапией, включая коррекцию водно-электролитного баланса и заместительную почечную

терапию, что не всегда позволяет предотвратить развитие хронической болезни почек (ХБП) и других осложнений.

В связи с этим изучение молекулярных механизмов ОПП, разработка новых экспериментальных моделей и поиск потенциальных нефропротекторных агентов являются актуальными задачами, имеющими как фундаментальное, так и прикладное значение. Диссертационная работа Брезгуновой А.А. посвящена изучению механизмов острого почечного повреждения в моделях ишемии и системного воспаления, а также поиску потенциальных подходов к нефропротекции. Актуальность темы исследования обусловлена высокой социальной значимостью проблемы ОПП, а также необходимостью разработки новых экспериментальных моделей и терапевтических стратегий для улучшения прогноза пациентов с данной патологией.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 216 источников. Работа содержит 36 рисунков и 1 таблицу, что позволяет наглядно представить полученные результаты.

Структура диссертации логична и соответствует поставленным задачам. Введение содержит обоснование актуальности темы, формулировку цели и задач исследования. Обзор литературы отражает современное состояние проблемы, а также подчеркивает пробелы в знаниях, которые были устранены в ходе выполнения работы. Материалы и методы описаны подробно и позволяют воспроизвести эксперименты. Результаты представлены в четкой и структурированной форме, а их обсуждение демонстрирует глубокий анализ полученных данных.

### **Научная новизна результатов и обоснованность основных положений диссертации, выносимых на защиту**

В диссертационной работе Анны Александровны Брезгуновой впервые предложена модель фотоиндуцированного тромбоза сосудов для моделирования ОПП. Эта модель, ранее использовавшаяся для моделирования

инсульта, была адаптирована для почек, что представляет собой важный шаг в исследовании локального ишемического повреждения и его последствий. Анной Александровной проведена всесторонняя характеристика модели фототромбоза почки, включая гистологические и физиологические изменения, а также оценку воспаления и фиброза. Такой подход позволяет детально изучать морфологические и функциональные изменения в области повреждения и в ткани, окружающей очаг, а также оценивать восстановительные процессы в почке.

В исследовании также впервые оценивается влияние синаптамида на ишемию/реперфузию почек, что позволило выявить его противовоспалительное действие через рецептор GPR110 на нейтрофилах. Установлено, что синаптамид снижает инфильтрацию лейкоцитов в ткань почки и уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и TGF $\beta$ 1. Этот аспект работы раскрывает новые механизмы, которые могут быть использованы для разработки терапевтических стратегий против воспаления при ОПП.

Работы по оценке воздействия антибиотиков в условиях системного воспаления у новорожденных крыс показали их потенциальную роль в уменьшении тяжести ОПП. Показано, что системное воспаление, вызванное введением ЛПС, приводит к развитию ОПП у новорожденных крыс. Это подтверждается повышением уровня маркеров повреждения почек (NGAL, мочевины) и снижением пролиферативной активности клеток. Впервые продемонстрировано, что однократное введение антибиотика гентамицина может снижать тяжесть ОПП, вызванного инъекцией ЛПС у новорожденных животных.

Проведен масштабный анализ клинических данных новорожденных пациентов с сепсисом, что позволило предложить антибиотики, которые не усугубляют развитие ОПП (например, ампициллин в комбинации с сульбактамом или метронидазол).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания молекулярных и клеточных механизмов острого почечного повреждения, а

также в разработке новой экспериментальной модели, которая может быть использована для дальнейших исследований в области нефрологии. Полученные данные вносят вклад в изучение роли воспаления в патогенезе ОПП и открывают новые перспективы для разработки терапевтических стратегий.

Практическая значимость работы заключается в возможности применения разработанной модели фототромбоза почки для тестирования новых лекарственных средств и терапевтических подходов. Кроме того, результаты исследования могут быть использованы в клинической практике для оптимизации антибактериальной терапии у новорожденных с сепсисом, что позволит снизить риск развития ОПП.

### **Достоверность результатов исследования**

Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы и отражают полученные результаты. Достоверность полученных данных обеспечивается наличием достаточной для получения статистически значимых результатов выборки животных в экспериментах. Данные обработаны корректно, проведен соответствующий статистический анализ. Достоверность представленных результатов обусловлена использованием современных и адекватных для решения поставленных задач экспериментальных методов.

### **Замечания и вопросы к диссертации**

Принципиальных замечаний нет. Имеется ряд вопросов для дискуссии.

1. Почему автор использовал три модели ОПП: фототромбоз, ишемию/реперфузию и введение ЛПС? Почему терапия синаптамидом не проводилась на модели фототромбоза?

2. Из какой области почки был проведен забор материала для ПЦР-анализа?

3. На микрофотографиях, иллюстрирующих инфильтрацию нейтрофилами почки, плохо различимы нейтрофилы (рисунок 20)? На каком увеличении проводили подсчет нейтрофилов? Учитывали ли нейтрофилы, локализованные в кровеносных сосудах?

4. В работе была проведена проточная цитометрия для оценки числа нейтрофилов. Автором был выбран маркер CD11b/c. Почему именно этот маркер использовался?

5. Как верифицировали развитие ОПП у новорожденных крысят после введения 2 и 4 мг/кг ЛПС? Только по уровню NGAL?

6. Чем обосновано применение антибиотиков у новорожденных крыс, которым вводили ЛПС – компонент клеточной стенки бактерий?

7. При исследовании влияния антибиотиков на течение ОПП у новорожденных крыс, которым вводили ЛПС, автор сравнивает контрольную группу и группу ЛПС с гентамицином в дозе 50 мг/кг (рис. 28). Был ли проведен анализ различий между группой ЛПС без терапии гентамицином? Была ли группа животных, которым вводили гентамицин, но без моделирования ОПП введением ЛПС?

### **Заключение**

Следует отметить, что указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертационная работа Анны Александровны Брезгуновой является актуальным исследованием в области физиологии почек, выполнена на высоком методическом уровне и вносит существенный научный вклад в представления о механизмах острого почечного повреждения. Считаю, что диссертация Брезгуновой Анны Александровны на тему «Изучение механизмов острого почечного повреждения и подходов к нефропротекции при ишемии почки и системном воспалении» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертационным исследованиям на соискание степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.5. Физиология человека и животных (по биологическим наукам), а именно направлению «Исследование закономерностей физиологических процессов и функций отдельных систем и органов организма человека и животных разных таксонов в норме и эксперименте», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном

университете имени М.В. Ломоносова. Работа оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Брезгунова Анна Александровна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук,  
заведующая лабораторией нейроморфологии  
Научно-исследовательского института морфологии  
человека имени академика А.П. Авцына Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения  
"Российский научный центр хирургии имени  
академика Б.В. Петровского»,

Косырева Анна Михайловна

11.03.2025

Контактные данные:

тел.: +7(926)950-17-60, e-mail: kosyreva.a@list.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология (биологические науки)

Адрес места работы:

117418, (Субъект) г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3,

«НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына» ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Тел.: ; e-mail:

Подпись д.б.н. Косыревой А.М. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского»,

д.м.н., доцент



Михайлова Анна Андреевна