

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Паронникова Михаила Валериевича на диссертацию Савилова Александра Викторовича «Роль молекулярно-генетических факторов в прогнозировании рецидива кальций-оксалатного уролитиаза», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)

Актуальность темы.

Мочекаменная болезнь (МКБ) на протяжении последних десятилетий входит в тройку самых распространенных урологических заболеваний во всем мире. Несмотря на большое внимание со стороны медицинского сообщества, заболеваемость уролитиазом продолжает увеличиваться, что приводит к значительному росту расходов на лечение таких пациентов. Важнейшей особенностью МКБ является рецидивирующий и зачастую пожизненный характер, что однозначно связано с низкой изученностью патогенеза и, как следствие, качественной диагностики и метафилактики. Повторное камнеобразование определяется в первую очередь генетическими факторами, которые на данный момент практически не известны. К настоящему моменту в мире было проведено ограниченное количество исследований по выявлению взаимосвязи между различными генетическими вариациями и развитием МКБ. Аналогичная ситуация наблюдается и в российском научном сегменте, а в последних рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по обследованию и лечению пациентов с МКБ, опубликованных в 2024 году, практически отсутствует молекулярно-генетическая диагностика. Данный факт опять же свидетельствует об отсутствии научно доказательной базы в отношении генетических факторов.

Таким образом диссертационная работа Савилова Александра Викторовича «Роль молекулярно-генетических факторов в прогнозировании

рецидива кальций-оксалатного уролитиаза» является крайне актуальным, важным и своевременным исследованием.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций

Изначально для участия в исследовании диссертантом было отобрано 235 больных, страдающих МКБ. Однако после проведения дообследования и уточнения химического состава конкремента, в работу включен 101 пациент с кальций-оксалатным уролитиазом, а также группа контроля, состоящая из 51 человека. Таким образом в диссертационной работе задействовано необходимое количество участников. Объем клинических данных абсолютно отвечает целям и задачам исследования, а методы, используемые для их решения, являются современными и передовыми. Статистический анализ проведен с применением программ, которые используются в мировой науке для решения подобных задач.

Изложенные в работе положения, выносимые на защиту, результаты, выводы и практические рекомендации являются правомерными и аргументированными.

На основании вышеизложенного можно сказать, что выбранный автором подход для изучения роли молекулярно-генетических факторов в прогнозировании рецидива кальций-оксалатного уролитиаза, форма написания диссертационной работы, точность статистической обработки материала, говорят о высоком уровне достоверности результатов исследования.

Новизна полученных результатов, научных выводов и рекомендаций

Результаты диссертационной работы, выводы, а также практические рекомендации отличаются неоспоримой научной новизной. Впервые было проведено комплексное исследование по изучению наследственных или генетических факторов, оказывающих значительное влияние на обмен кальция в организме человека, их воздействие на процессы повторного образования кальций-оксалатных камней, а также выполнен анализ уровня продукта одного из генов при возникновении рецидива заболевания. В результате проведенного

исследования получены данные об ассоциации полиморфизмов генов остеопротегерина и гена Клото на развитие рецидива кальций-оксалатного уролитиаза. Впервые выявлено повышение уровня остеопротегерина сыворотки крови при рецидивной форме МКБ, определена его диагностическая чувствительность и специфичность.

В практических рекомендациях диссертантом отмечена необходимость в значительном расширении роли молекулярно-генетической диагностики у пациентов с рецидивирующим кальций-оксалатным уролитиазом. В работе обоснованы предложения по коррекции устоявшихся алгоритмов по обследованию данной группы больных, сформулированы критерии, позволяющие определить риск повторного образования щавелевокислых конкрементов.

Таким образом научная новизна исследования, включающая результаты, выводы и рекомендации, не вызывает никаких сомнений, а диссертационная работа является передовой и находится в авангарде научной мысли.

Практическая значимость работы

Практическую значимость работы сложно переоценить. Результаты диссертационного исследования могут лечь в основу изменений в рекомендации по обследованию и лечению пациентов с рецидивирующим кальций-оксалатным уролитиазом. До настоящего момента пациентам, страдающим данной формой МКБ, не рекомендуется проведение молекулярно-генетической диагностики, отсутствует даже упоминание об исследовании уровня остеопротегерина в сыворотке крови. Также полученные данные об изолированном влиянии на развитие рецидива МКБ таких факторов, как наличие полиморфного варианта rs3134057 гена остеопротегерина, повышения уровня остеопротегерина сыворотки крови, повышения уровня ионизированного кальция сыворотки крови, увеличение индекса массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, наличие гипертонической болезни, являются обоснованием для перевода таких пациентов в группу высокого риска, что обеспечит ранее начало противорецидивного лечения.

Результаты диссертационной работы могут послужить научным обоснованием для поиска новых вариантов патогенетической терапии кальций-оксалатного уролитиаза.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Савилова А.В. написана на 125 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, списка сокращений и условных обозначений, библиографии и иллюстративного материала, который представлен 29 рисунками и 18 таблицами. Список литературы включает 109 источников: из них 11 – отечественных, 98 – зарубежных.

В разделе «Введение» четко описана актуальность темы работы на данный момент, уточнена цель и задачи диссертации, определена научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования. Указано личное участие автора и изложены положения, выносимые на защиту. Определена связь с планом научно-исследовательских работ, охарактеризована степень достоверности и апробация результатов исследования.

В первой главе автор проводит обзор литературы, который изложен четко и логично. Подробно описаны эпидемиологические, экономические и исторические аспекты МКБ. Большое внимание уделено механизмам образования конкрементов в почках, различным теориям камнеобразования и некоторым факторам, которые могут воздействовать на данный процесс. Основной акцент диссертант делает на генетические факторы, которые оказывают важнейшее влияние на процесс формирования уролита. Обзор литературы по данной тематике показывает глубокие знания и подготовку автора исследования, вместе с тем написан понятным литературным языком на хорошем методическом уровне.

В разделе «Материалы и методы исследования» подробно раскрыта клинико-статистическая характеристика пациентов, скрупулезно описаны

критерии включения и исключения, дизайн исследования. Большая роль отведена изложению структуры работы, так как в ней приняли участие исключительно пациенты с кальций-оксалатной формой уролитиаза. Автор четко обосновывает выбор предлагаемых вариантов полиморфизма генов и определения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови.

В третьей главе представлены результаты молекулярно-генетической диагностики, проведен сравнительный анализ исследуемых групп между собой. Автором предложена и научно обоснована интегральная модель оценки течения кальций-оксалатного уролитиаза и прогнозирование его рецидива. В этом разделе диссертант выделяет факторы, позволяющие предсказать развитие рецидива МКБ. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты указаны последовательно, соответствуют задачам работы и подтверждены рисунками и таблицами.

В четвертой глав автор сравнивает полученные в диссертационной работе результаты с результатами других исследователей, опубликованных в открытых источниках. Диссертант обсуждает вопросы прогностической возможности уровня остеопротегерина, а также ограничения и перспективы исследования.

В разделе «Заключение» приведены выводы и практические рекомендации, которые гармонично вытекают из полученных результатов и абсолютно соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан грамотно и полностью соответствует диссертационной работе. Содержание, выводы, рекомендации отражены в соответствии с необходимыми требованиями.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату Савилова А.В. нет. В тексте имеется небольшое количество опечаток технического характера, не влияющее на суть представленных данных и не

снижающее научно-практической ценности исследования. Диссертация написана на высоком методологическом уровне, прекрасным литературным языком, имеет уникальный дизайн, а результаты исследования могут стать обоснованием для изменения рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с оксалатной формой уролитиаза.

Вместе с тем, при прочтении диссертационной работы возникли следующие вопросы к диссертанту, которые хотелось бы обсудить:

1. Точкой приложения генов остеопротегерина и Клото является воздействие на обмен кальция, что в итоге может приводить к гиперкальциурии и гиперкальциемии. В связи с этим можно ли экстраполировать полученные в ходе исследования результаты для проведения метафилактики кальций-фосфатного уролитиаза?

2. Кому и в какие сроки показано проведение генетического исследования с целью ранней диагностики рецидива кальций-оксалатных камней?

Поставленные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Савилова Александра Викторовича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальности 3.1.13. - «Урология и андрология» (медицинские науки), а именно следующим ее направлениям:

- Исследование по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (мочекаменная болезнь).

- Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний.

- Разработка методов диспансеризации урологических и андрологических заболеваний.

Диссертация соответствует всем критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», 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», а ее автор Савилов Александр Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. – «Урология и андрология».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук

Паронников Михаил Валериевич

17.03.2025

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

3.1.13. Урология и андрология, 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения (медицинские науки).

Адрес места работы:

190020, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, дом 156 (на территории филиала № 5 ФКГУ «442 Военный клинический госпиталь Минобороны России»).

Тел.: +7 (911) 151-97-60; e-mail: vmeda-na@mil.ru