

ОТЗЫВ официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Григорьева Николая
Александровича на диссертацию на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук
Савилова Александра Викторовича на тему:
«Роль молекулярно-генетических факторов в прогнозировании рецидива
кальций-оксалатного уролитиаза»
по специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – это системное заболевание, финальным проявлением которого является образование конкрементов в почках. На данный момент отсутствует одна единая теория, которая бы включала все известные механизмы возникновения камней. Наследственная предрасположенность к МКБ четко прослеживается в каждой форме уролитиаза, но степень изученности генетических факторов на данный момент крайне низкая. Это обстоятельство и является причиной отсутствия, как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях упоминания о молекулярно-генетической диагностике, за исключением нескольких редких форм болезни. Ряд авторов высказывают мнение, что не менее 50% всех случаев МКБ, обусловлено генетическими нарушениями. Проведенные к настоящему моменту исследования, направленные на поиск ассоциации генетических мутаций и манифестации или рецидива МКБ, носят разрозненный характер и в значительной степени отличаются друг от друга по наборам изучаемых генов, принципам отбора пациентов для исследования. Также повсеместный рост заболеваемости МКБ и ее рецидивирующий характер значительно повышают роль ранней диагностики нефролитиаза и необходимость поиска новых маркеров заболевания.

Исходя из этого, диссертационная работа Савилова Александра Викторовича «Роль молекулярно-генетических факторов в прогнозировании рецидива кальций-оксалатного уролитиаза» является крайне актуальной, очень важной и современной.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций

Выводы, практические рекомендации и научные положения, изложенные

автором, вытекают из материала работы, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования, и носят достоверный характер.

Достоверность результатов исследования подтверждается большой выборкой пациентов, принимавших участие в исследовании, а также современным программным обеспечением, которое было использовано для статистической обработки собранных данных SNPstats (Institut Català d'Oncologia, Испания) и IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., США).

Автор в разделе практические рекомендации диссертационной работы предлагает проведение молекулярно-генетической диагностики: генотипирование полиморфизмов генов остеопротегерина и Клото, для ранней диагностики рецидивирующего кальций-оксалатного уролитиаза, а также использовать показатели сывороточного остеопротегерина для ранней диагностики рецидива кальций-оксалатного уролитиаза. Данные предложения являются очень важными этапами в ранней диагностике как рецидивирующей формы, так и рецидива кальций-оксалатной формы МКБ.

Новизна полученных результатов, научных выводов и рекомендаций

Впервые была проведена оценка взаимосвязи между определенными полиморфными вариантами генов, ассоциированных с уролитиазом, и уровнем остеопротегерина в сыворотке крови у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом. Также впервые был выявлен полиморфный вариант гена остеопротегерина и гена Клото, как полиморфизмы, связанные с развитием рецидива кальций-оксалатной формы МКБ.

Впервые был проведен анализ взаимосвязи показателей остеопротегерина сыворотки крови и рецидива кальций-оксалатного уролитиазом. Доказано, что при рецидиве МКБ отмечается повышение уровня остеопротегерина сыворотки крови. Чувствительность и специфичность уровня остеопротегерина в отношении развития рецидива МКБ составили 78% и 52%

В практических рекомендациях указывается на большую важность внедрения молекулярно-генетической диагностики для раннего выявления

рецидивирующей формы кальций-оксалатного уролитиаза. Для ранней диагностики рецидива МКБ впервые предложено использование показателей сывороточного остеопротегерина.

В ходе диссертационной работы выявлены факторы, оказывающие влияние на развитие рецидива заболевания. Пациентам, имеющим представленные факторы риска, рекомендовано находиться на активном динамическом наблюдении в поликлинике.

Научная новизна диссертационной работы, включающая результаты, выводы и практические рекомендации, является неоспоримой и не вызывает никаких сомнений. Диссертационная работа находится на переднем крае научной мысли.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы заключается в обоснованном включении в алгоритм обследования пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом молекулярно-генетической диагностики, в целях определения полиморфных вариантов гена остеопротегерина и Клото.

В ходе исследования были получены данные о наличии взаимосвязи повышенного уровня продукта гена остеопротегерина – остеопротегерина и развития рецидива кальций-оксалатной формы МКБ. Таким образом для ранней диагностики рецидива кальций-оксалатной формы МКБ необходимо проведение анализа остеопротегерина сыворотки крови. Включение в алгоритм обследования пациентов с данной формой МКБ было бы целесообразно.

Также в диссертационном исследовании были выявлены факторы риска рецидива МКБ. Активное динамическое наблюдение пациентов из данной группы, позволит в более ранние сроки диагностировать рецидив заболевания.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Савилова А.В. изложена на 125 страницах машинописного текста. Исследование включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, заключение, список сокращений и условных обозначений,

библиография, список иллюстративного материала. В работе имеется 29 рисунков и 18 таблиц. Список литературы состоит из 109 источников: из них 11 – отечественных, 98 – зарубежных.

В разделе «Введение» указана актуальность темы работы к настоящему моменту, изложена цель и задачи диссертации, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования. Отмечено личное участие автора. Выделены положения, выносимые на защиту. Показана связь с планом научно-исследовательских работ, степень достоверности и апробация результатов исследования.

Главу 1 автор посвятил обзору литературы. Данный раздел написан грамотно и логично. Проведен анализ теорий и механизмов образования конкрементов в почках. Особое внимание автор посвятил генетическим факторам, способствующим образованию конкрементов. Обзор литературы по данной тематике характеризует автора, как детального и скрупулезного исследователя. Раздел написан литературным языком и на высоком уровне.

В разделе «Материалы и методы исследования» дано описание клинико-статистической характеристики участников исследования. Сформулированы критерии включения и исключения, дизайн исследования. Важным моментом является участие в исследовании пациентов исключительно с кальций-оксалатным уролитиазом. Проведено генотипирование полиморфизмов ряда генов, включенных в исследование, и проведен анализ уровня остеопротегерина в сыворотке крови.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований. Результаты абсолютно соотносятся с задачами диссертации, подтверждены рисунками и таблицами.

Указаны результаты генотипирования участников каждой группы. Выполнен тщательный анализ результатов генотипирования. Для выявления факторов риска рецидива кальций-оксалатного уролитиаза создана интегральная модель оценки течения рецидивирующего кальций-оксалатного уролитиаза и прогнозирование рецидива.

В главе 4 автор проводит сравнение результатов диссертационного исследования с результатами других исследователей.

В разделе «Заключение» указаны выводы и практические рекомендации, которые абсолютно соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан литературным языком и полностью соответствует диссертационной работе. Автореферат оформлен в соответствии с действующими требованиями.

Диссертационная работа Савилова А.В. заслуживает самой высокой оценки. Литературный язык, дизайн исследования, методология работы являются подтверждением высокой оценки работы. Полученные результаты исследования уникальны и во многом требуют пересмотра существующих в настоящий момент рекомендаций по диагностике МКБ.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Имеются непринципиальные замечания. Можно было бы приветствовать проведение денситометрии участникам основных групп для уточнения локализации возможного снижения минеральной плотности костной ткани. Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования, диссертация отвечает всем требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода.

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:

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

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор

Григорьев Николай Александрович

«24» марта 2025 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
14.00.40 Урология, 14.00.19 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

Адрес места работы:

129090, Москва, улица Щепкина, 35.

Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр».

Тел.: +7(499)519-36-31; e-mail: info@emcmos.ru