

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника хирургического отделения трансплантологии и диализа, профессора кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского Зулькарнаева Алексея Батыргараевича на диссертационную работу Мамедовой Анастасии Алексеевны «Трансформирующий фактор роста бета-1 при трансплантации почки: анализ диагностической значимости» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы научного исследования

Активное внедрение программ трансплантации солидных органов требует решения важнейших вопросов, связанных с ранней диагностикой осложнений в послеоперационном периоде и разработкой индивидуальных подходов в вопросах медикаментозной терапии.

Клинические проявления различных осложнений после трансплантации почки могут быть очень похожи и для определения этиологии возникших нарушений требуется тщательная дифференциальная диагностика, которая напрямую влияет на выбор тактики лечения.

Развитие патологических процессов в трансплантированной почке может быть верифицировано посредством выполнения биопсии, однако выполнение данной процедуры сопряжено с высоким риском нежелательных событий, характерных для инвазивных вмешательств.

Разработка малоинвазивных методов выявления и стратификации риска развития патологических изменений в трансплантированной почки при помощи определения в периферической крови биохимических маркеров патологических процессов позволяет усовершенствовать раннюю диагностику посттрансплантационных осложнений и минимизировать риск потери трансплантата.

Авторы публикуют неоднозначные данные о роли TGF- β 1 в развитии посттрансплантационных осложнений, но несмотря на активные исследования применения биомаркера TGF- β 1 в области трансплантации солидных органов, возможность использования TGF- β 1 для диагностики риска развития осложнений у реципиентов почек остаётся востребованным направлением для исследований.

В работе Мамедовой А.А. проанализировано диагностическое значение TGF- β 1 как биомаркера осложнений после трансплантации почки. Можно констатировать, что актуальность рецензируемой диссертации не вызывает сомнений, поскольку в ней с успехом решаются вопросы разработки неинвазивного метода диагностики дисфункции почечного трансплантата.

Научная новизна исследования

Диссертация, посвященная изучению диагностической значимости биомаркера TGF- β 1 у реципиентов почки, представляет собой самостоятельное научное исследование, обладающее высокой степенью новизны.

В работе впервые получены новые данные об изменении концентрации TGF- β 1 у реципиентов почки с нарушением функции трансплантата, а также о связи концентрации TGF- β 1 с показателями, характеризующими нарушение почечной функции (концентрация креатинина и мочевины в крови, показатель СКФ, общего анализа мочи).

Впервые показана связь концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у реципиентов почки с иммунными механизмами повреждения трансплантата (острым клеточным, острым гуморальным и хроническим отторжением). При этом продемонстрировано, что биомаркер TGF- β 1 выгодно дополняет классические лабораторные параметры нарушения функции почек, которые не способны дифференцировать этиологию дисфункции трансплантата.

На основании рассчитанной пороговой концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови был разработан новый диагностический тест для выявления реципиентов с острым или хроническим отторжением трансплантата с чувствительностью 77,5%, специфичностью 60,3% и общей диагностической эффективности теста 70,0%.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Диссертационная работа Мамедовой А.А. обладает высокой научной и практической значимостью. Представленные в работе данные о связи концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови после трансплантации почки, с величиной основных лабораторных параметров крови и скоростью клубочковой фильтрации позволяют получить дополнительное представление о возможных рисках, связанных с развитием нежелательных событий в посттрансплантационном периоде.

Особый интерес представляют данные о связи уровня концентрации TGF- β 1 с развитием верифицированного острого или хронического отторжения, которые могут послужить основанием для понимания роли неизвестных ранее аспектов иммунных механизмов формирования патологии трансплантата и возможностью для разработки таргетной терапии.

Важное практическое значение имеет полученное в ходе исследования пороговое значение концентрации TGF- β 1 для скрининга посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации

Диссертационная работа Мамедовой А.А. базируется на достаточном клиническом материале: исследовано 129 образцов сыворотки крови от 95 реципиентов с признаками дисфункции трансплантата и 34 – без признаков дисфункции, которым в период с 1999 по 2022 год была выполнена

трансплантация почки. Это обеспечило высокую степень достоверности и надежности полученных данных. Результаты исследования получены с использованием современных клинико-инструментальных методов обследования пациентов после трансплантации почки, а также традиционных лабораторных методов и новейших молекулярно-генетических технологий. Наличия посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки диагностировалось на основании гистологического и иммуногистохимического исследования материала, взятого при биопсии.

Использование адекватных методов статистического анализа подтверждает достоверность и корректность полученных результатов, позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация Мамедовой А.А.. написана по классической схеме: введение, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, результаты собственных исследований последовательно изложены в трех главах, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список использованной литературы включает 138 источников (13 отечественных и 125 зарубежных). Работа изложена на 103 странице машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками.

В разделе **«Введение»** грамотно сформулирована актуальность исследования, цель и соответствующие ей задачи исследования. Также четко отражены положения, выносимые на защиту, научная и практическая новизна исследования.

Глава **«Обзор литературы»** достаточно полно отражает историческую справку и современное состояние изучаемой темы. Обзор литературы содержит разделы, посвященные биологической роли TGF- β 1 у реципиентов солидных

органов, отдельно выделен раздел о плейотропных функциях TGF- β 1 в развитии патологий почечного трансплантата, также широко освещён клинический и терапевтический потенциал биомаркера TGF- β 1, который может являться основанием для дальнейших исследований.

Завершается обзор заключением, в котором, основываясь на анализе данных мировой литературы, автор фактически формулирует рабочую гипотезу и обосновывает предпринятое исследование.

В главе «**Материалы и методы исследования**» представлен дизайн исследования. Автор дает характеристику включенных в исследование пациентов; описывает клинико-инструментальные и биохимические методы исследования, описывает классификацию, на основании которой проводили морфологическую верификацию патологий дисфункции аллотрансплантата почки.

Автор указывает, что в работе для измерения концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови использован метод твердофазного иммуноферментного анализа. Наряду с этим в главе описаны стандартные методы статистической обработки, которые были использованы для оценки и интерпретации результатов.

Глава III содержит результаты анализа концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови реципиентов почки, сравнение проводится с группой здоровых лиц, не отличающихся по возрасту и гендерной принадлежности. Проведен сравнительный анализ концентрации TGF- β 1 с клинико-демографическими данными реципиентов почки, который не выявил достоверных различий. Также проведен сравнительный анализ концентрации TGF- β 1 с клиническими и лабораторными данными у реципиентов почки, в ходе которой обнаружена корреляция с тромбоцитами в общем анализе крови, активностью трансаминазы АСТ и корреляция биомаркера TGF- β 1 с показателями общего анализа мочи (белка в моче, эритроцитами, тромбоцитами).

Таким образом, результаты, полученные в данной главе, указывают на участие TGF- β 1 в развитие посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки.

В Главе «IV» описан сравнительный анализ концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии верифицированной по результатам биопсии. Продемонстрирована морфологическая картина биоптатов почки при гистологическом исследовании, выделены 5 видов патологий (острый канальцевый некроз; острое клеточное отторжение; острое гуморальное отторжение; интерстициальный фиброз; возвратный гломерулонефрит). Установлено, что концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови у реципиентов почки с острым клеточным, острым гуморальным и хроническим отторжением отличается от реципиентов с нормальной функцией трансплантата, таким образом была выделена группа с «иммунными механизмами» повреждения трансплантата.

В главе «V» проведён сравнительный анализ классических лабораторных параметров функции почек у реципиентов с повреждениями трансплантата иммунной и неиммунной природы, в результате которого установили, что рутинные лабораторные параметры функции почек, не позволяют определить природу нарушений, в отличие от биомаркера TGF- β 1.

Рассчитано пороговое значение биомаркера и оценена диагностическая значимость концентрации TGF- β 1 для выявления реципиентов с дисфункцией трансплантата, обусловленной иммунными механизмами. Таким образом, убедительно показано, что у реципиентов почки с уровнем TGF- β 1 в сыворотке крови, превышающим рассчитанное пороговое значение (94,3 нг/мл), риск выявления, при исследовании биопсийного материала, повреждения трансплантата иммунной природы (острое и хроническое отторжение) в 2,2 раза выше, чем у всех остальных реципиентов почки.

В главе «Обсуждение результатов» проанализированы основные результаты исследования в совокупности с литературными источниками, обобщены, изложены и обоснованы основные положения, выносимые на защиту.

Выводы логически вытекают из анализа полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы, подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве исследований, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно и логично, их значимость для практики очевидна.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Подтверждения опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в российских журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Материалы диссертации доложены на всероссийских конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

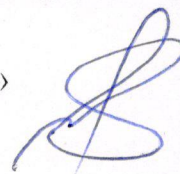
Заключение

Диссертационная работа Мамедовой А. А. «Трансформирующий фактор роста бета-1 при трансплантации почки: анализ диагностической значимости», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научно-практической задачи – определение клинического значения концентрации

TGF-β1 у реципиентов почки для диагностики острого или хронического отторжения, до проведения биопсийного исследования .

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 17 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденным приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.14 — трансплантология и искусственные органы, а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Ведущий научный сотрудник хирургического отделения
трансплантологии и диализа, профессор кафедры трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
доктор медицинских наук



Зулькарнаев А.Б.

Подпись д.м.н., профессора Зулькарнаева Алексея Батыргараевича заверяю

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
доктор медицинских наук, профессор.



Берестень Н.Ф.

25.11.2024г.

Адрес организации: 129110, Москва, улица Щепкина, 61/2

Телефон: +7- 499 -674-07-09

Электронная почта: moniki@monikiweb.ru.

Сайт: www.monikiweb.ru