

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»

Минздрава России

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук

Майстренко Д.Н.



«25» ноября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Мамедовой Анастасии Алексеевны «Трансформирующий фактор роста бета-1 при трансплантации почки: анализ диагностической значимости», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы выполненной работы

Трансплантации почки – самая частая операция, которая выполняется в трансплантологии, но несмотря на более чем полувековой опыт, улучшение качества жизни и выживаемости реципиентов после операции, по-прежнему остается актуальной задачей.

Квалифицированное ведение реципиентов на поздних сроках после трансплантации подразумевает всесторонний анализ возможных рисков развития посттрансплантационных осложнений. Основным методом верификации патологии трансплантированной почки является биопсия, однако подобная процедура сопряжена с рисками инвазивных вмешательств.

В связи с этим особую актуальность принимает поиск новых малоинвазивных методов ранней диагностики посттрансплантационных осложнений.

Исследования последних лет были сосредоточены на биомаркере TGF- β 1 и его роли в развитии осложнений после трансплантации. Обычно TGF- β 1 рассматривают как индикатор развития фиброза, но настоящее исследование позволяет рассматривать TGF- β 1, как маркер иммунного повреждения нефротрансплантата.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Анализируя работу в целом, следует подчеркнуть высокую степень новизны исследования. Впервые охарактеризованы изменения концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата.

Впервые показаны данные о связи концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови реципиентов почки с лабораторными параметрами, характеризующими функцию почек (биохимическим анализом крови, общим анализом мочи, скоростью клубочковой фильтрации и др.)

Продemonстрировано, что у реципиентов почки повышение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови связано с дисфункцией трансплантированной почки, вызванной иммунными механизмами повреждения (острым клеточным, острым гуморальным и хроническим отторжением).

Принципиально новым является разработанный диагностический тест, основанный на измерении концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у реципиентов почки. Показано, что при увеличении концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови выше порогового значения 94,3 нг/мл, повышается риск развития дисфункции нефротрансплантата вызванной острым или хроническим отторжением в 2,2 раза.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Диссертационная работа Мамедовой А. А. представляет собой важную научную и практическую значимость. Представленные в работе данные указывают на участие цитокина TGF- β 1 в иммунном механизме повреждения трансплантата почки и могут являться основанием для дальнейших разработок малоинвазивных методов диагностики при ведении реципиентов в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде.

Особый интерес представляет обнаруженный автором факт о связи концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови реципиентов почек с развитием острого клеточного, острого гуморального и хронического отторжения, что может послужить основанием для коррекции и подбора наиболее эффективной терапии.

Полученные результаты в ходе исследования подтверждают, что рутинные лабораторные параметры функции почек, не позволяют определить природу нарушений, в то время как концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови реципиентов почки связана с этиологией возникающих нарушений.

Важное практическое значение имеют рассчитанные пороговые значения уровня TGF- β 1 в сыворотке крови у реципиентов почки для скрининга риска иммуноопосредованного повреждения трансплантата.

Несомненной практической ценностью обладает разработанный диагностический тест, который может использоваться в совокупности с другими клиническими и лабораторными данными, свидетельствующими о нарушении функции почек и служить поводом для назначения внеплановой биопсии.

Предложенные практические рекомендации направлены на раннюю диагностику отторжения трансплантированной почки и своевременную коррекцию проводимой терапии, что может напрямую сказаться на выживаемости трансплантата.

Связь работы с планом научных исследований

Диссертационная работа выполнялась в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Биомаркеры фиброза трансплантируемой почки: клинические, морфологические, биохимические корреляции и роль в улучшении отдаленного прогноза реципиентов» (2021-2023 гг.).

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации

В диссертационной работе Мамедовой А.А. представлены результаты обследования и лечения 129 реципиентов почки в возрасте от 17 до 68 лет, которым в период с 1999 года по 2022 год была выполнена трансплантация от родственного или посмертного донора в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Это обеспечило высокую степень достоверности и надежности полученных данных. Результаты исследования получены с использованием современных лабораторных и молекулярно-генетических методов.

Подтверждение наличия посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки проводилось на основании морфологического и иммуногистохимического исследования материала, взятого при биопсии.

Статистический анализ данных проведен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 (StatSoftInc, США). Применены адекватные параметрические и непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Использование современных методов статистического анализа и достаточная выборка пациентов подтверждают достоверность и корректность полученных результатов, позволяют

сформулировать и убедительно обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявленным к диссертации

Диссертация Мамедовой А.А. написана в традиционном стиле, изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию больных и методов исследования; результаты собственных исследований последовательно изложены в трех главах, за которыми следуют их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Список использованных источников включает 138 наименований. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками.

В своей работе А. А. Мамедова проанализировала большой объем фактических данных, исследовано 164 образца сыворотки крови включающий определение концентрации биомаркера TGF- β 1 методом ИФА, а также оценку других лабораторных и инструментальных данных. Проведенный корреляционный анализ концентрации TGF- β 1 у реципиентов почки с основными лабораторными данными (показателями азотистого обмена в крови, общего анализа мочи, с концентрацией такролимуса в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации), выявил прямую корреляцию с числом тромбоцитов ($r=0,206$; $p=0,025$) и обратную – с активностью трансаминазы АСТ ($r=-0,213$; $p=0,024$). Изменения содержания TGF- β 1 в сыворотке крови прямо взаимосвязаны с содержанием эритроцитов, лейкоцитов и степенью протеинурии. При дисфункции трансплантата почки, обусловленной острым и хроническим отторжением, уровень TGF- β 1 в сыворотке крови достоверно выше, чем при нормальной функции трансплантата или при неиммунном его повреждении. При уровне TGF- β 1, превышающим рассчитанное пороговое значение в 94,3 нг/мл, риск выявления острого или хронического отторжения трансплантата в 2,2 раза выше по сравнению с более низкими значениями

показателя, что позволяет рассматривать TGF- β 1 в качестве перспективного диагностического биомаркера отторжения трансплантрованной почки на любом сроке после трансплантации

В работе даны исчерпывающие ответы на все сформулированные вопросы и задачи; содержатся факты и сведения, представляющие значительный научный и практический интерес. Важно отметить высококвалифицированный подробный статистический анализ, проведенный в ходе обработки полученных результатов.

Выводы базируются на фактическом материале и полностью соответствуют поставленным задачам, их достоверность не вызывает сомнений.

Список литературы содержит достаточное количество источников, включает актуальные библиографические данные.

Тема диссертации, научные положения и выводы полностью соответствуют специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

По материалам проведенных исследований опубликовано 5 научных работ, которые отражают основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в российских журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования используются в хирургическом отделении №1, отделе регуляторных механизмов в трансплантологии, клинικο-диагностической лаборатории и лаборатории иммунологического мониторинга ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России,

а также в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в работе отделений трансплантологического или нефрологического профиля, в которых осуществляется наблюдение и лечение реципиентов почки.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, отдельные стилистические неточности не умаляют значимости диссертационной работы.

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 по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена важная задача – неинвазивной диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки, а именно определена диагностическая значимость концентрации TGF- β 1 при дисфункции трансплантата, вызванной иммунными механизмами.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Мамедовой А.А. «Трансформирующий фактор роста бета-1 при трансплантации почки: анализ диагностической значимости» 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 и достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела трансплантации и клеточных технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (протокол № 10 от 22 ноября 2024 года).

Ведущий научный сотрудник отдела
трансплантации и клеточных технологий,
врач-терапевт амбулаторного центра трансплантологии,
гепатологии и нефрологии
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России
доктор медицинских наук

Герасимова О.А.

Отзыв д.м.н. О.А. Герасимовой одобрен.
Ученый секретарь ФГБУ
«РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»
Минздрава России
д.м.н. О.А. Блажен



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Телефон: +7 (812) 439-66-44

Электронная почта: info@rrcrst.ru

Сайт: www.rrcrst.ru