

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Морозова Виталия Валерьевича на диссертацию Мотина Юрия Григорьевича «Исследование факторов детерминации нарушений структурно-функционального гомеостаза почки при развитии оксалатного нефролитиаза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 14.03.03 – патологическая физиология

**Актуальность проблемы.** Проблемы, связанные с камнеобразованием и патогенезом нефролитиаза, давно находятся в центре внимания специалистов различных областей медицины. Этиология и механизмы процессов камнеобразования широко обсуждаются, но единой концепции патогенеза мочекаменной болезни не сформировано. В последнее время все большее внимание отдается изучению местных факторов, нарушающих структурно-функциональный гомеостаз почки, в патогенезе заболевания. Основные успехи в этом направлении были получены в ряде молекулярно-клеточных исследований *in vitro*, но работ на уровне целого организма, изучающих гистотопографические особенности процессов камнеобразования до сих пор очень мало. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Ю.Г.Мотина, посвященная изучению патогенеза мочекаменной болезни и выявления начальных гистотопографических, структурных и функциональных изменений тканевых элементов почек при инициации процессов литогенеза в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза, является актуальной и вносит весомый вклад в развитие данного направления.

**Общая характеристика работы.** Диссертация выполнена в классическом варианте и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 6 глав собственных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 223 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 89 рисунками, содержит 10 таблиц, в которых представлены результаты статистической

обработки полученных данных. В диссертации представлен богатейший иллюстративный материал высокого качества, обеспечивающий доказательность выводов. Список литературы включает 521 источник (66 отечественных и 455 иностранных авторов).

В обзоре литературы рассмотрены современные представления о роли повреждения тканевых структур почки в инициации процессов литогенеза. Особое внимание уделено характеристике современных моделей оксалатного нефролитиаза. В отдельных разделах обзора рассматривается роль крупномолекулярных соединений в развитии процессов камнеобразования в почках, всесторонне рассматривается возможность развития и патогенетическая роль стресса эндоплазматического ретикулума и оксидативного повреждения при нефролитиазе.

Выбор экспериментальной модели и методов исследования определялся задачами и был ориентирован на полиметодический подход. Для изучения особенностей морфологии и функции почек на ранних этапах процессов кристаллизации и литогенеза автор выбрал распространенную и хорошо зарекомендовавшую себя экспериментальную модель нефролитиаза с применением этиленгликоля. Выбор обоснован, поскольку одним из метаболитов этиленгликоля является оксалат-ион, данная модель позволяет адекватно воспроизвести одно из ведущих и доказанных патогенетических звеньев развития нефролитиаза человека – гипероксалурию.

Морфологическое исследование почки включало в себя общепринятые методы гистологической обработки и окраски тканей, комплекс гистохимических окрасок, а также выполнялись иммуногистохимические и электронномикроскопические исследования. Методы исследования соответствуют современным требованиям и адекватны поставленным задачам. Необходимо отметить, что подобный многофакторный анализ и комплексный подход к работе, сопоставление результатов различных морфологических методов делает исследования Ю.Г. Мотина вполне репрезентативными.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием современного пакета программ и адекватных методов оценки групповых различий. В целом, методическая сторона работы Ю.Г.Мотина соответствует современному уровню проведения исследований.

В результате автором получен большой массив данных, позволивший выявить определенные закономерности в структурно-функциональной реорганизации почки на этапах инициации и развития процессов литогенеза. Каждый полученный факт тщательно анализируется, обсуждается в тексте с привлечением литературы, что, несомненно, говорит об эрудиции автора. Все данные исследований представлены в количественном варианте и подтверждены иллюстративным материалом, что объективизирует полученные данные и свидетельствует о добросовестности диссертанта как исследователя. Каждая глава собственных результатов исследования завершается кратким заключением, содержащим основные положения и главные фактические данные раздела; это значительно облегчает работу с представленным материалом и свидетельствует о высокой аналитической способности автора.

Выводы диссертации содержательны и вытекают из существа представленных данных.

**Достоверность и новизна основных выводов диссертации.** Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов, представленных в диссертации, определяется достаточным объемом экспериментального материала. В диссертационной работе применялся полиметодический подход к изучению ранних патогенетических этапов развития нефролитиаза на основе широко применяемой экспериментальной модели. Исследование проводилось с использованием адекватных гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, электронномикроскопических, морфометрических методов. Методы валидны, адекватны поставленным целям и задачам. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, сформулированные научные

положения и выводы основаны на результатах собственных исследований и вытекают из результатов работы.

Оригинальность диссертационной работы Ю.Г. Мотина заключается в том, что установлены гистотопографические особенности развития процессов кристаллизации и инициации формирования мочевых камней в условиях гипероксалурии и инициации процессов литогенеза.

Доказано усиление процессов оксидативного повреждения в зонах интенсивного литогенеза и ослабление функционирования системы ферментной антиоксидантной защиты.

Детально изучены особенности экспрессии транскрипционного регулятора генов, вовлеченных в воспалительный ответ (NF- $\kappa$ B); морфоструктурные проявления стресса эндоплазматического ретикулума; содержание в тканях внутрипочечных ингибиторов кристаллизации на ранних этапах формирования нерастворимых депозитов кальция.

С целью оценки хронобиологической последовательности развития патогенетических процессов при инициации процессов кристаллизации и литогенеза, предпринималась коррекция отдельных патогенетических звеньев развития нефролитиаза. Автором убедительно продемонстрировано, что в условиях пресыщения мочи оксалат-ионом ведущую патогенетическую роль нарушения структурно-функционального состояния почки играют процессы кристаллизации соединений кальция оксалата. Развивающиеся воспалительные изменения и нарушения редокс-баланса являются вторичными и в свою очередь способствуют развитию стресса эндоплазматического ретикулума в эпителиоцитах канальцев нефронов и собирательных трубок. В результате нарушения клеточного гомеостаза и субклеточных структур изменяется уровень экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации.

**Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.** Теоретическая и практическая ценность работы очень высока. С помощью комплекса морфофункциональных исследований



получены новые данные, которые дополняют имеющиеся сведения о патогенезе развития мочекаменной болезни. Доказано развитие стресса эндоплазматического ретикулума на ранних этапах развития оксалатного нефролитиаза, продемонстрирована его связь с процессами кристаллизации и литогенеза, воспаления, оксидативного стресса, нарушением уровня экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации. Полученные данные могут быть использованы в последующих работах для разработки мер и способов профилактики нефролитиаза.

Автореферат полностью отражает содержание работы. Основные положения диссертационного исследования полностью опубликованы в 35 печатных работах, из них 19 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Результаты диссертации Ю.Г. Мотина были доложены и обсуждены на различных научных конференциях, в том числе с международным участием.

Все сказанное позволяет высоко оценить диссертационную работу Ю.Г. Мотина. Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с этим хотелось бы знать мнение автора по поводу следующего:

1. Почему у животных в группах моделирования оксалатного нефролитиаза отмечается снижение цитоплазматической экспрессии NF- $\kappa$ B?
2. В обзоре литературы представлены различные точки зрения о взаимосвязи развития процессов оксидативного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума. Какой процесс, по Вашему мнению, является первичным при формировании камней в почке и чем это подтверждается?
3. Как Вы считаете, чем можно объяснить увеличение экспрессии одного из белков-ингибиторов кристаллизации – протеина Тамма-Хорсфалла, в то время, как содержание других белков в тканях почки снижалось?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Мотина Ю.Г. «Исследование факторов детерминации нарушений структурно-функционального гомеостаза

почки при развитии оксалатного нефролитиаза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, определяющие ранние структурно-функциональные особенности реорганизации почки и уточняющие патогенетические звенья оксалатного нефролитиаза, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее существенное значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии; патологической физиологии. Анализируемая работа в полной мере соответствует требованиям п. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.13 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 14.03.03 – патологическая физиология.

12 сентября 2017г.

Заведующий лабораторией инвазивных  
медицинских технологий ФГБУН  
«Институт химической биологии и  
Фундаментальной медицины Сибирского  
отделения Российской академии наук»,  
доктор медицинских наук, профессор

Морозов В.В.

Морозов Виталий Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией инвазивных медицинских технологий ФГБУН «Институт химической биологии и Фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук». Почтовый адрес: 630090, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. Телефон: (383)-291-81-07 Email: doctor.morozov@rambler.ru



Создана в электронном виде  
14.09.2017г.