

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д-р. мед. наук, профессор

Игорь Олегович Маринкин

2024 г.



17.09.2024 № 170-17/114  
На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации Ремезовой Анны Николаевны «Применение мезенхимных стволовых клеток в комплексном лечении туберкулеза почек (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.26 Фтизиатрия, 3.1.13 Урология и андрология

#### Актуальность темы исследования

Туберкулезное поражение мочеполовой системы занимает одну из ведущих позиций в структуре внелегочных локализаций туберкулеза. Патоморфологические изменения в почках во время инфекции в 54,5–84,7% случаев приводят к уретерогидронефротической трансформации почки, наряду с образованием гранулем и их кальцификацией, этому в известной мере способствуют и процессы фиброзирования, типичные для длительного течения специфического воспаления с его хронизацией. Ввиду развития хронической почечной недостаточности и артериальной гипертензии более половины пациентов становятся инвалидами, что связано, как с поздним выявлением заболевания, так и с увеличением удельного веса лиц пожилого и старческого возраста среди больных. Лечение больных туберкулезом мочеполовой системы



требует больших финансовых затрат в связи с развитием осложнений, связанных с длительным течением специфического воспалительного процесса, а также ввиду необходимости выполнения дорогостоящих реконструктивных оперативных вмешательств на верхних мочевых путях.

В связи с этим, в настоящее время вопросы разработки новых и совершенствование имеющихся методов лечения туберкулеза почек, направленных на сохранение функционирующей паренхимы, являются приоритетными. Многообещающим методом лечения в урологии признано применение мезенхимных стволовых клеток (МСК) и выделенных из них внеклеточных везикул (ВВ). По результатам ряда работ дополнение стандартного противотуберкулезного лечения введением мезенхимных клеток может устранить воспалительный процесс и стимулировать репаративные процессы в почках.

Таким образом актуальность диссертационного исследования Ремезовой А.Н., посвященная изучению эффективности использования МСК и ВВ в комплексной терапии экспериментального нефротуберкулеза, не вызывает сомнений.

### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов**

Диссертационное исследование Ремезовой А.Н. имеет высокую ценность для медицинской науки и практики. Его теоретическая значимость заключается в обосновании на оригинальной модели нефротуберкулеза использования комплексной противотуберкулезной терапии с мезенхимными клетками или внеклеточными везикулами для ускорения процессов репарации в почечной ткани. Практическая значимость заключается в воспроизводимости предложенного метода моделирования туберкулеза почки с применением современных миниинвазивных технологий в дальнейших экспериментальных исследованиях с целью углубленного изучения возможностей клеточной терапии и регенерации, благодаря чему потенциально возможно снижение частоты неблагоприятных исходов туберкулезного поражения почки.



Полученные автором результаты свидетельствуют, что использование мезенхимных стволовых клеток и внеклеточных везикул приводит к повышению эффективности лечения нефротуберкулеза за счет увеличения уровня противовоспалительных цитокинов, снижения распространенности специфического воспаления в почках, уменьшения его активности и ускорения репаративной реакции с формированием зрелой соединительной ткани.

Эффективность и состоятельность экспериментальной модели нефротуберкулеза подтверждена патентом на изобретение. Достоверность полученных А.Н. Ремезовой результатов определяется достаточным числом наблюдений и строгим соблюдением научной методологии, использованием современных протоколов обработки и анализа данных.

#### **Обоснованность научных положений и выводов**

Диссертация содержит научные положения, которые логически обоснованы и последовательно реализуются на основе комплексного анализа экспериментальных данных. Исследование являлось трехэтапным контролируемым, выполнено на 80 кроликах породы Советская шиншилла. Исследование одобрено решением Независимого этического комитета при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными "Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. CETS No. 123, 1991).

Методы исследования выбирались, исходя из постановки решаемых задач, с учетом особенностей исследуемых объектов, с использованием обширного набора клинических, биохимических, иммунологических, лучевых, гистологических и морфометрических методов.

Корректная статистическая обработка полученных автором результатов с применением адекватных методов статистического анализа, четкое их представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, позволяет

квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, и выводы являются логичной и корректной интерпретацией полученных результатов в контексте актуальной научной проблематики.

### **Общая характеристика диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающих результаты исследования, заключения, выводов и перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 33 рисунками.

Во введении обоснована актуальность исследования, степень разработанности темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы, публикациях по теме исследования и личном вкладе автора.

Глава «Обзор литературы» отражает современные данные отечественных и зарубежных источников, касающиеся рассматриваемой проблемы, и включает информацию о современном представлении о туберкулезе почек, возможностях моделирования туберкулезной инфекции, основные характеристики и механизмы действия мезенхимных стволовых клеток и внеклеточных везикул.

В главе «Материалы и методы» представлен экспериментальный материал и методы, использованные для его оценки. Подробно описана схема исследования, анализируемые параметры, методы статистической обработки.

Глава «Результаты исследования» подробно описывает результаты моделирования экспериментального нефротуберкулеза, оценки распределения мезенхимных клеток в условиях системного введения их лабораторным животным, эффективности мезенхимных стволовых клеток и внеклеточных везикул в составе комплексной терапии туберкулеза почки. Определено, что при введении взвеси *M. tuberculosis* H37Rv в корковый слой нижнего полюса левой почки у кроликов закономерно развивается нефротуберкулез. Приведены результаты оценки биораспределения мезенхимных клеток в условиях системного



введения их лабораторным животным, и доказано, что клетки накапливаются преимущественно в тканях почки, пораженных микобактериями. Эффективность мезенхимных стволовых клеток и внеклеточных везикул в комплексном лечении туберкулеза почки, вызванного штаммами микобактерий туберкулеза с различной лекарственной чувствительностью, продемонстрирована путем анализа целого ряда лабораторных и инструментальных исследований, согласно которым в группах, получавших комбинированное лечение, наблюдается повышение уровня противовоспалительных цитокинов, снижение распространенности специфического воспаления в почках, уменьшение его активности и ускорение репаративной реакции с формированием зрелой соединительной ткани.

В «Заключении» последовательно представлен анализ всех этапов проведенного исследования. Выводы научной квалификационной работы соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Диссертация написана грамотным и доступным языком, хорошо структурирована и изложена.

Принципиальных замечаний к работе не возникло. Имеющиеся немногочисленные стилистические неточности не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности**

Область диссертационного исследования включает поиск и разработку новой экспериментальной модели туберкулеза почки, а также исследование дополнительных иммунобиологических методов лечения нефротуберкулеза. Указанная область исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно пункту 3 – «Дифференцировка и патологическая регуляция иммунитета при туберкулезе и сочетанных с ним заболеваниях» и пункту 7 – «Фармакологические вещества и лекарственные формы для лечения и профилактики социально значимых заболеваний. Новые биоматериалы и нанотехнологии в лечении социально значимых заболеваний» и паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология, а именно пункту 1 – «Исследования

по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (мочекаменная болезнь, воспалительные процессы; травмы; гидронефроз; стриктуры мочеточника и уретры; кисты почек; склероз шейки мочевого пузыря; инородные тела; врожденные пороки развития мочеполовых органов; расстройства сексуальной функции; бесплодие; варикоцеле; гидроцеле; фимоз; новообразования; нейрогенные расстройства мочеиспускания; недержание мочи; урогенитальный пролапс; туберкулез мочеполовых органов; реконструктивная и восстановительная хирургия; осложнения урологических и андрологических заболеваний)» и пункту 3 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Проведенное экспериментальное исследование посвящено актуальной проблеме современной медицины – разработке альтернативных методов терапии туберкулеза, не исключающих применение противотуберкулезной терапии. Результаты диссертационной работы Ремезовой А.Н. свидетельствуют, что даже однократное введение МСК или МСК-ВВ в схемы лечения туберкулеза почек способствует отграничению очага специфического воспаления и его ускоренному замещению рубцовой тканью.

Автор обосновала необходимость разработки новой экспериментальной модели нефротуберкулеза с использованием современных миниинвазивных технологий и разработала собственную оригинальную, легко воспроизводимую модель изолированной туберкулезной инфекции почки, которая отличается от ранее предложенных малотравматичным хирургическим доступом, точной дозировкой используемых для заражения микобактериальных клеток, возможностью персонифицированного прижизненного мониторинга патофизиологических изменений у экспериментальных животных, что позволяет



использовать ее для разработки различных аспектов профилактики, диагностики и лечения заболевания в соответствии с задачами практической фтизиатрии и урологии.

Экспериментальное обоснование возможности направленного воздействия на механизмы регенерации почечной ткани создает основу для дальнейших клинических исследований в области лечения заболеваний почек.

Результаты работы позволяют оптимизировать сроки восстановления почечной ткани после лечения туберкулеза почек. Внедрение данной методики в клиническую практику может способствовать сокращению сроков применения противотуберкулезной терапии и тем самым повысить комплаентность пациентов, получающих лечение.

Исследование механизмов развития туберкулезной инфекции у каждого экспериментального животного, включенного в исследование, играет важную роль в понимании процессов тканевой деструкции и регенерации, а также развития общей воспалительной реакции, что имеет большое значение для развития теоретических основ патологической физиологии и, как следствие, - новых методов лечения туберкулезной инфекции.

Работа может стать основой для дальнейших исследований в области оптимизации восстановления не только почечной ткани, но и других органов при заболеваниях, в патогенезе которых преобладают процессы распада.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Результаты и выводы диссертации Ремезовой А.Н. рекомендуются к применению в дальнейших экспериментальных исследованиях, моделирующих патологические процессы в почках, с оценкой возможности их использования в клинике.

Разработанную модель изолированной туберкулезной инфекции почки в экспериментальных условиях целесообразно широко использовать в научных учреждениях – фтизиатрами, урологами, морфологами, специалистами в области

клеточной биологии, цитологии и гистологии - для проведения дальнейших исследований в области изыскания эффективных методов восстановительного лечения на разных этапах развития заболевания.

Кроме того, результаты диссертационного исследования Ремезовой А.Н. могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии и урологии – для студентов и последиplomного обучения врачей в образовательных учреждениях высшего профессионального образования.

На момент представления диссертации к защите ее основные результаты используются в учебной деятельности ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (в программах подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по дисциплине 3.1.26. Фтизиатрия и ординатуре по специальности 3.1.13. Урология и андрология); Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (по учебной дисциплине «Урология» направления подготовки 31.05.01 – «Лечебное дело», повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей-урологов и фтизиатров); ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук (в лекционных курсах для аспирантов по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» и программам дисциплин «Введение в биологию стволовых клеток» и «Клеточная биология, цитология, гистология»).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 5 – в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, две работы в зарубежных журналах, индексируемых в международных системах WoS и Scopus, имеется 1 патент на изобретение РФ № 2776130 и одно свидетельство о регистрации базы данных RU 2023622275.



### **Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При изучении диссертации выявлены некоторые вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Что больше влияет на развитие нефросклероза и снижение функции почки – собственно микобактерия или развивающаяся обструкция?
2. Можно ли предположить одинаковую эффективность предложенного метода лечения нефротуберкулеза при обструкции и ее отсутствии?
3. Интактные МСК обычно обладают иммуносупрессивным действием, способствуя росту микобактерий. Насколько опасным является МСК-терапия туберкулеза с этой точки зрения?

### **Заключение**

Диссертация Ремезовой Анны Николаевны на тему: «Применение мезенхимных стволовых клеток в комплексном лечении туберкулеза почек (экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.26. Фтизиатрия, 3.1.13. Урология и андрология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Т. И. Виноградовой и кандидата медицинских наук, доцента А. Н. Муравьева, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена важная научная задача – обоснование возможности улучшения результатов лечения туберкулеза почек путем применения мезенхимных стволовых клеток и внеклеточных везикул в схемах противотуберкулезной терапии за счет ограничения очага специфического воспаления и его ускоренного замещения рубцовой тканью, что имеет существенное значение для развития фтизиатрии и урологии.

Диссертационная работа Ремезовой А.Н. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия, 3.1.13. Урология и андрология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры фтизиопульмонологии и кафедры урологии 29 августа 2024 г. протокол № 14.

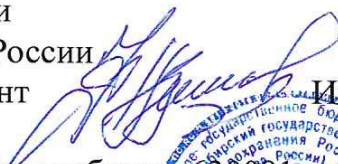
Отзыв составили:

Заведующий кафедрой  
фтизиопульмонологии  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент



Татьяна Игоревна Петренко

Заведующий кафедрой урологии  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент



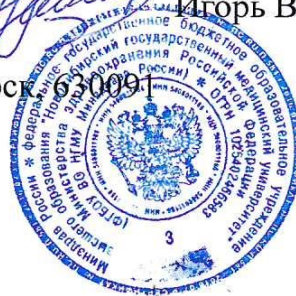
Игорь Викторович Феофилов

29.08.2024

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск 630091

тел+7(383)2223204


e-mail: rectorngmu@yandex.ru



Подписи д-ра мед, доцента Петренко Т. И. и д-ра мед, доцента Феофилова И.В. заверяю,

Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д-р мед. наук, профессор

29.08.2024



М.Ф. Осипенко