

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктор медицинских наук (специальность 3.1.13. Урология и андрология),  
профессор кафедры урологии «Российский университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную  
работу Гоняева Артема Романовича на тему: «Совершенствование методов  
визуализации состояния мочетканевого барьера у женщин с поздним  
лучевым циститом и эффективности его восстановления», представленную  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

### **Актуальность темы исследования**

Проблема лучевого цистита в том, что это необратимая, постоянно прогрессирующая и необратимая болезнь. У ряда пациентов лучевое поражение мочевого пузыря становится неизбежным в силу специфики устраняемого основного заболевания или примененного метода лечебного воздействия. Вновь возникший патологический процесс резко снижает качество жизни пациента, а иногда приводит и к развитию серьезных жизнеугрожающих осложнений (кровотечение, сепсис и т.д.). На ранних этапах заболевание может быть обратимым, но требует своевременного выявления и лечения, направленного на предотвращение рецидива.

Существующие на сегодняшний день методы лечения являются симптоматическими, поскольку патогенез лучевого цистита и происходящие изменения недостаточно изучены, не установлены инструментальные, цитоморфологические и ультраструктурные характеристики позднего лучевого поражения стенки мочевого пузыря у женщин. Отсутствие этих знаний не позволяет разработать патогенетическую терапию больных поздним лучевым циститом.

Вместе с тем появились новые данные о возможном влиянии нормогликемической глюкозурии в референсных значениях, как проявления дисфункции проксимальных канальцев, в качестве предиктора инфицирования мочевых путей, в том числе и при лучевом поражении.

В клинической урологии существует острая необходимость разработки комплексного симптоматического и этиопатогенетического лечения, оценка результатов которого должна проходить через визуальные и количественные параметры. В этой ситуации просвечивающая и сканирующая электронная микроскопия, в сочетании с оценкой результатов ПЭТ/КТ и их сопоставление способны выполнить поставленную задачу. При этом понятие мочетканевого барьер, как комплекс защиты тканей мочевого пузыря от проникновения токсичных продуктов, содержащихся в моче, включает в себя наличие барьерной функции уротелия, за счет его плотной упаковки, барьерной



функции подслизистого слоя: нейтрализация и удаление токсичных продуктов, проникающих через уротелий и барьерной функции детрузора, в задачи которой входит переработка и удаление поврежденных клеточных структур, возникающих при контакте с токсическими компонентами мочи. Настоящая диссертационная работа посвящена разрешению данной

### **Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Безусловную новизну в диссертационной работе представляют сведения, по комплексной оценке, состояния всех слоев мочевого пузыря, трактуемого в исследовании, как мочетканевой барьер и оценка его состоятельности при лучевом поражении, через призму новых, наукоемких и высокотехнологичных исследований.

Во-первых, получены новые данные о роли нормогликемической референсной глюкозурии и бактериального фактора в реализации клинико-лабораторных проявлений позднего лучевого цистита у женщин, что важно учитывать при планировании этиопатогенетической терапии.

Во-вторых, показано наличие гистоморфологических и ультраструктурных корреляций в проявлениях нарушения мочетканевого барьера у женщин и их влияния на его восстановление различных схем лечения.

В-третьих, по данным неинвазивной совмещенной ПЭТ/КТ томографии с  $^{11}\text{C}$ -холином выявлено визуальное и количественное повышение молекулярно-клеточного метаболизма в стенке мочевого пузыря, отражающее клинико-лабораторные, инструментальные и цитоморфологические проявления позднего лучевого цистита, а в совокупности с оценкой и анализом данных просвечивающей и сканирующей микроскопии доказана несостоятельность всех слоев мочевого пузыря, трактуемого как мочетканевой барьер.

В-четвертых, показано, что стандартное симптоматическое лечение женщин с поздним лучевым циститом, дополненное инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса нивелирует клинические, лабораторные, инструментальные проявления воспаления мочевого пузыря и сокращает количество рецидивов в течении года наблюдения в 2 раза.

Итогом многомерной статистической обработки результатов лабораторных тестов и интегрального математического анализа является разработанная ЭВМ программа.

Все поставленные диссертантом задачи исследования выполнены, цель достигнута. Основные научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы исходя из результатов исследования достаточного количества образцов. Статистическая и математическая обработка полученных данных выполнена корректно. Выводы диссертационного исследования логичны и в полной мере отражают полученные результаты.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и результатов, сформулированных в диссертационной работе**

Достоверность и обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных и представленных в диссертации подтверждается результатами клинико-лабораторного обследования 136 женщин, больных локализованным раком шейки матки 2 стадии, получавших сочетанную радиационную терапию, осложнившуюся лучевым циститом, и 30 здоровых женщин группы сравнения, достаточного для клинического и статистического анализа. С целью повышения эффективности диагностики и лечения лучевого цистита у женщин диссертант изучил иммунологические маркеры в процессе формирования у женщин позднего лучевого цистита; исследовал проявления цитоморфологических и иммуногистохимических, ультраструктурных и ПЭТ/КТ молекулярно-клеточных маркеров воспаления в стенке мочевого пузыря, в процессе формирования у женщин позднего лучевого цистита. Кроме того, Гоняев А.Р., разработал способ уменьшения тяжести проявления лучевого цистита у женщин.

Методический и методологический уровень проведенных исследований высок. Достоверность полученных результатов, выводов и заключений подтверждается достаточным числом наблюдений с использованием современных, адекватных методик, в соответствии с поставленными задачами, а также статистической обработкой материала.

Работа проведена с соблюдением правил проведения научных исследований, этических принципов и норм. Результаты диссертационного исследования и основные положения работы представлены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Публикации полностью отражают основные результаты диссертационного исследования.



### **Ценность для науки и практики результатов исследования**

Данная диссертационная работа является научным трудом с диагностической и урологической направленностью, основанной на оценке значительного количества научного материала. Автором, в результате детального изучения цитоморфологических, иммуногистохимических, ультраструктурных и ПЭТ/КТ молекулярно-клеточных признаков развития позднего лучевого цистита удалось успешно разработать методику диагностики и его лечения у женщин, получивших радиационную терапию по поводу рака шейки матки, которая позволяет более точно определить стратегию лечения у данной категории пациенток. В рамках настоящей работы теоретически изучено и обосновано использование препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и отечественного фитокомплекса, в комплексном лечении позднего лучевого цистита. Автором разработан метод оценки ультраструктурной и молекулярно-клеточной составляющей радиационного поражения, как одного из ведущих факторов, сопровождающих деструкцию коллагена в стенке мочевого пузыря. Стандартное симптоматическое лечение женщин с поздним лучевым циститом, дополненное инстилляциями мочевого пузыря вязкоэластичным протектором слизистой оболочки, содержащим гиалуроновую кислоту в сочетании с приемом фитокомплекса значительно сокращало сроки госпитализации и количество рецидивов в течении года наблюдения.

Таким образом, на основании полученных данных автором сформулированы практические рекомендации, которые направлены на улучшение диагностики и повышение эффективности лечения позднего лучевого цистита, что позволит снизить тяжесть его клинических проявлений и сократить период стационарного лечения.

Практические результаты диссертационного исследования применяются в повседневной лечебной работе врачей-урологов ФГБОУ ВО «Тюменская областная клиническая больница №2», ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» г. Тюмень, ООО Мать и дитя.

Избранные материалы диссертации используются в учебно-методическом и научно-исследовательском процессе кафедры общей хирургии ФГБУЗ ТО Тюменского ГМУ Минздрава России при подготовке лекций и практических занятий для студентов, ординаторов, врачей практического звена.

### **Личное участие автора в разработке научной проблемы**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку научной гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, формулировка цели и задач, разработка дизайна исследования проводились совместно с научным руководителем. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, подготовка образцов биоматериала и проведение большей части лабораторных исследований, обобщение и статистическая обработка данных, написание и оформление рукописи диссертации выполнены диссертантом лично.

### **Оценка содержания, завершённости и оформления диссертации и автореферата**

Диссертация Гоняева Артем Романовича построена по традиционной схеме в соответствии с основными требованиями по оформлению диссертационных работ. Диссертация является завершённой работой, изложенной литературным языком на 144 страницах машинописного текста. Работа содержит 26 таблиц, 37 рисунков. Также диссертация включает приложения, содержащие дополнительные иллюстративно-табличные материалы. Состоит из введения, главы обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественных 33 и 109 иностранных авторов.

Во введении представлено обоснование актуальности темы диссертационной работы, степень разработанности проблемы другими исследователями, определены цели и задачи работы. Практическая и теоретическая значимость четко обоснованы и сформулированы.

Глава «Обзор литературы» посвящена анализу отечественных и зарубежных публикаций по освещаемой проблеме позднего лучевого цистита. Подробно и доступно описано понятие мочетканевого барьера, а также новые факты о возможном развитии патогенеза заболевания. Также представлен анализ литературы по вопросу симптоматических методов лечения патологии, известных в настоящее время.

В главе «Материалы и методы исследования» автором представлено подробное описание клинического материала, объем которого составил 136 женщин, больных поздним лучевым циститом и 30 здоровых женщин группы сравнения, характеристика сформированных групп обследуемых, подробный



план работы, а также объем выполненных исследований, соответствующий поставленным задачам. Приведены критерии включения и исключения. Используемые в диссертации методы представляют собой набор наукоемких, высокотехнологичных методов лабораторной и инструментальной диагностики, а также комплекс современных статистических и математических методов обработки данных.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» автор приводит анализ полученных данных по оценке анализов мочи, количественной оценке уровня глюкозы в моче, а также анализ иммуногистохимических показателей мочи.

Автором доказано, что, что изменения в стенке мочевого формируются за счет снижения площади эпителиального покрова на 38,6%, с образованием в строме воспалительного инфильтрата, с участием клеток с экспрессией CD20, CD138, LIF-фактора, повышение индекса ИРИ (CD4/CD8 ( $p < 0,05$ )).

Автором исследован и описан нормальный мочетканевой барьер у здоровой женщины в результате оценки биоптата мочевого пузыря, на основании сканирующей и просвечивающей микроскопии, который включает в себя интактный уротелий с неизменным межклеточным пространством, неповрежденными плотными соединительными комплексами и интактной собственной пластинкой без лейкоцитарной инфильтрации. Мышечный слой детрузора представлен нормальной морфологией миоцитов с узким межклеточным пространством. На основании указанных данных описаны микроскопические характеристики стенки мочевого пузыря, вовлеченного в позднее лучевое воспаление, которые проявляются в виде деформации уротелиальных клеток с их шероховатостью и расширением межклеточных пространств. увеличение интерстициального межклеточного пространства, появлением рыхлой внеклеточной соединительной ткани в собственной пластинке, в детрузоре автор отметил нарушение правильной формы веретена с расширением межклеточного пространства между миоцитами. По результатам ПЭТ КТ автором установлены особенности молекулярно-клеточного метаболизма  $^{11}\text{C}$ -холина в стенке здорового мочевого пузыря и вовлеченного в позднее лучевое воспаление. На основании проведенных обследований, а также сравнение когорт пациенток был определен наиболее оптимальный протокол лечения пациенток с поздним лучевым циститом. Результаты обследований подтверждены графиком логической регрессии на основании многофакторного анализа 6 независимых переменных.

В заключении автором представлен последовательный анализ диссертационной работы. Обсуждение полученных результатов и

сопоставление их с данными мировой литературы логично приводит к выводам диссертации.

Диссертационная работа заканчивается 4 выводами и практическими рекомендациями, которые корректны, научно обоснованы и логично завершают работу.

Список литературы и оформление соответствует действующим правилам и ГОСТу. Автореферат написан согласно требованиям ВАК Минобразования РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Работа Гоняева Артема Романовича оставляет хорошее впечатление. Содержание диссертации, ее оформление, характер изложения материала соответствуют всем установленным критериям. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Однако в ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Уважаемый Артем Романович! Почему при выполнении ПЭТ КТ, в качестве маркера Вы использовали 11С холин?

2. Как Вы считаете каковы долгосрочные перспективы пациенток с уже запустившимся поздним лучевым циститом, если использовать предложенные Вами исследования и проводить рекомендованное лечение? Возможно ли полное восстановление мочетканевого барьера?

Предложенные вопросы, возникшие в ходе изучения работы, ни в коей мере не умоляют значимости и достоинств проведенного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гоняева Артема Романовича на тему: «Совершенствование методов визуализации состояния мочетканевого барьера у женщин с поздним лучевым циститом и эффективности его восстановления», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 – урология и андрология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Бердичевского Бориса Аркадьевича, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой представлено решение исследовательских задач, связанных с разработкой новых методов диагностики и лечения лучевого цистита.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, обоснованы и подтверждены достоверным материалом и логически вытекают из содержания работы. По



Доктор медицинских, профессор,  
профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО  
«Российский университет медицины»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Подп

## Подпись

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Минздрава России, заслуженный врач России, Лауреат Премии Правительства  
РФ, Заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук,  
профессор  
Васюк Юрий Александрович

Васюк Юрий Александрович

Подпись

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации. :127006, город Москва,  
Долгоруковская ул, д. 4. Телефон: +7 (495) 609-67-00. Email:  
rectoratorg@pocunimed.org. Сайт <https://minzdrav.gov.ru>