

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Власова Алексея Петровича на диссертацию Коноваловой Алины Анатольевны на тему: «Патогенетические аспекты развития острого повреждения почек при термических ожогах кожи» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Ожоговая травма — одна из самых частых в мире. Ежегодно миллионы людей получают ожоги различной степени тяжести. Тяжесть течения и прогноз ожоговой болезни у пациентов с обширными и глубокими ожогами кожи во многом определяются развитием полиорганной недостаточности, ключевым компонентом которой является острое повреждение почек (ОПП). При обширных термических поражениях (более 20–30% поверхности тела) развивается ожоговый шок, который прежде всего приводит к ишемии почек. В его основе лежит массивная плазмопотеря, гиповолемия и централизация кровообращения. Несмотря на совершенствование диагностических и профилактических подходов, частота возникновения ОПП при тяжелых ожогах остается крайне высокой. В настоящее время исследования в этой области сосредоточены на профилактике и лечении данного осложнения, однако общие принципы патогенеза развития ОПП при термических ожогах кожи изучены, но многие аспекты остаются недостаточно ясными, особенно касающиеся специфических молекулярных путей и более ранних маркеров диагностики ОПП.

Диссертационное исследование Коноваловой А.А., основанное на изучении некоторых механизмов развития острого повреждения почек, направлено на решение актуальной задачи патофизиологии — расширение научных знаний о патогенезе ОПП при ожогах кожи.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

В ходе решения задач, поставленных в диссертационном исследовании Коноваловой А.А., лаконично сформулировано 3 основных положения,

выносимых на защиту. Обоснованность и достоверность научных положений обусловлены правильным дизайном, обеспечивающим достижение заявленной цели исследования. Работа выполнена на современном научном и методологическом уровне.

Объем выборки является достаточным. Исследование выполнено с использованием современных лабораторных и статистических методов исследования. Личное участие автора на всех этапах исследования способствовало получению достоверных результатов. Методы статистической обработки и расчётного прогнозирования современны, приемлемы для решения поставленных задач и достижения цели диссертационного исследования.

Представленные в диссертационной работе Коноваловой А.А. выводы строго вытекают из фактического материала, отражает логику достижения основной цели исследования. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, согласуются с публикациями автора журналах, имеющие высокий рейтинг и признание, что подтверждает достоверность полученных данных.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека.

Научная новизна диссертационной работы

В ходе исследования доказано, что при ожоговой болезни динамика экскреции $\beta 2$ -микроглобулина с мочой выступает прямым маркером десквамации и атрофии тубулярного эпителия. Автором при ожоговой кожной травме установлена патогенетическая связь между морфометрическими изменениями почек и системными биомаркерами: уменьшение просвета капсулы Шумлянско-Боумана сопряжено с повышением сывороточной

концентрации липокалина (NGAL), а вариабельность диаметра почечных канальцев статистически значимо коррелирует с уровнем уромодулина в моче.

Теоретическую базу знаний о патогенезе острого тубулярного некроза дополняет обоснованная автором модель его инициации при термической травме. В рамках данной модели ключевым триггером выступает массивный выброс в системный кровоток белков острой фазы воспаления, молекул межклеточной адгезии и миоглобина на фоне тяжелого ожогового шока.

В работе идентифицирована центральная роль комплекса NGAL — матриксные металлопротеиназы 2 и 9 типа — миелопероксидаза в механизме повреждения гломерулярного аппарата. Доказано, что гиперпродукция указанных ферментов в остром периоде травмы (стадии ожогового шока и токсемии) является пусковым фактором, напрямую детерминирующим рост концентраций нефрологических биомаркеров.

В диссертационном исследовании Коноваловой А.А. концептуально обновлен подход к изучению острого повреждения почек при ожоговой болезни за счет разработки оригинальной системы стадирования. Предложенная система обеспечивает комплексную оценку эволюции патологии путем интеграции кинетики лабораторных предикторов с данными о структурных перестройках почечной паренхимы, что позволяет объективизировать переход от функциональных нарушений к необратимому органному повреждению.

Значение выводов и данных, полученных в диссертации, для науки и практики

В результате проведения исследования полученные данные позволяют расширить научные представления о механизмах острого повреждения почек при термических ожогах кожи.

На основании результатов диссертационной работы разработана модель раннего прогнозирования острого повреждения почек у пациентов в динамике ожоговой болезни. Модель может быть использована в науке и практике для определения вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой

термической травмой, путем программного математического вычисления рисков формирования ОПП на основании определения у пациентов уровня липокалина в сыворотке крови, цистатина С и кластерина в моче.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственных исследований, глава обсуждения полученных результатов, заключения, выводы, список литературы, включающего 162 источника, из них 83 отечественных и 79 иностранных, списка условных сокращений. Полученные результаты представлены в 7 таблицах и отражены на 18 рисунках.

Во введении Коноваловой А.А. продемонстрирована актуальность выбранной темы. Четко сформулирована цель исследования, задачи и основные положения диссертационной работы, выносимых на защиту, описаны новизна и практическая значимость полученных результатов. Отражены личный вклад автора и объем его публикационной активности по теме диссертации.

Первая глава представляет собой последовательный и исчерпывающий аналитический обзор литературы, который четко очерчивает проблематику исследования. Обзор эффективно актуализирует цель и задачи диссертации путем сопоставительного анализа отечественных и зарубежных научных данных, касающихся биомаркеров острого повреждения почек, маркеров воспаления, молекул межклеточной адгезии и миоглобина.

Во второй главе, посвященной материалам и методам, детально раскрыта концепция работы. Автор последовательно описывает этапы эксперимента, принципы формирования выборки и исследовательских групп, методики лабораторного получения количественных данных, а также алгоритм статистической обработки с визуализацией дизайна исследования в виде схемы. Подчеркивается строгое соблюдение этических норм. Представленный дизайн, способы сбора материала и методы статистического

анализа полностью соответствуют современным стандартам выполнения диссертационных исследований.

Третья и четвертая главы, содержащие результаты, имеют четкую структуру. В третьей главе проведена комплексная оценка уровня предикторов повреждения и морфологических изменений почечной ткани у пациентов с ожогами по трем направлениям: параметры сывороточных и мочевых биомаркеров тканевого повреждения, показатели патогистологических явлений.

Четвертая глава раскрывает кинетику белков острой фазы воспаления, миоглобина, миелопероксидазы, матриксных металлопротеиназ и молекул межклеточной адгезии, разделенную на тематические блоки. Динамика исследуемых показателей закономерно сопряжена с морфологическими изменениями тканей почек; данные наглядно представлены в табличной и графической форме с резюмированием каждого блока.

Пятая глава посвящена обсуждению результатов и выполнена в формате критического осмысления собственных данных через призму их сравнения и валидации относительно фундаментальных работ российских и зарубежных ученых. Полученные выводы не вступают в противоречие с современными патофизиологическими концепциями. На основе проведенного анализа автор заключает, что в патогенезе острого повреждения почек при термических ожогах кожи ведущую роль играют механизмы канальцевого и гломерулярного некроза.

В заключении Коновалова А.А. формулирует выводы, логичные и обоснованные по итогам научного труда. Они строго вытекают из полученных результатов и критического анализа данных, полностью отвечая поставленной цели и задачам диссертационной работы.

Автореферат в полной мере соответствует материалам, изложенным в диссертации. Оформление диссертации совпадает с предъявляемым требованиям. Принципиальных замечаний и вопросов не вызывает.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 8 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, входящих в список, определенный ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, для публикации основных научных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; получено 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и разработана 1 программа для ЭВМ.

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на российских научно-практических конференциях молодых ученых с международным участием.

Принципиальных замечаний в отношении проведенного диссертационного исследования нет. Поставленная цель и задачи исследования решены.

Диссертационная работа оформлена грамотно, представление информации логично и последовательно, полученные результаты поясняются с помощью иллюстраций и графиков. В целом диссертационная работа Коноваловой Алины Анатольевны оставляет положительное впечатление свидетельствует о достаточной квалификации автора.

Представленные соискателям результаты диссертационной работы соответствуют шифру специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно п.2 «изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний» и п.6 «изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования

хронического течения болезни» паспорта специальности 3.3.3.Патологическая физиология (медицинские науки).

Вместе с тем, считаю необходимым в плане научной дискуссии поставить перед соискателем ряд следующих вопросов:

1. В настоящее время обоснована концепция ренального дистресс-синдрома в ургентной хирургии, согласно которой в повреждении тканевых структур почек ведущая роль отводится перекисному окислению мембранных липидов и повышенной активности фосфолипаз. На сколько Ваши данные соответствуют этой концепции?

2. Кластерин часто выступает в роли защитного белка, предотвращающего агрегацию других протеинов при стрессе. Рассматривает ли автор повышение концентрации кластерина исключительно как маркер деструкции ткани, или же это может быть отражением компенсаторной клеточной попытки защитить эпителий от термического повреждения?

3. При заборе крови у тяжелых больных часто происходит механический гемолиз, который искусственно завышает уровень свободного гемоглобина и искажает показатели. Какие меры были приняты для верификации преаналитических ошибок, особенно при определении сывороточного липокалина, который может повышаться при массивном гемолизе?

Безусловно, данные вопросы носят дискуссионный характер, не ставят под сомнение полученные результаты и не влияют на высокую оценку работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении учёных степеней

Диссертационное исследование Коноваловой Алины Анатольевны на тему: «Патогенетические аспекты развития острого повреждения почек при термических ожогах кожи», научным руководителем которой является доктор медицинских наук профессор Цепелев Виктор Львович, представляет собой завершённую самостоятельную научно-квалификационную работу, в ходе которой решена важная задача патофизиологии: раскрыты молекулярные механизмы повреждения почечной ткани при ожоговой болезни. Полученные

результаты имеют существенное теоретическое и практическое значение для патологической физиологии и клинической медицины.

Диссертационная работа «Патогенетические аспекты развития острого повреждения почек при термических ожогах кожи» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Коновалова Алина Анатольевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой факультетской хирургии
с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии,
урологии и детской хирургии Медицинского института
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва»
заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук
профессор



Власов Алексей Петрович

Адрес: 430005, Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, д. 68.
Тел. 8(8342) 32-87-56
e-mail: var.61@yandex.ru.

