

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ольги Леонидовны Морозовой на диссертацию Коноваловой Алины Анатольевны на тему: «Патогенетические аспекты развития острого повреждения почек при термических ожогах кожи», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Термические поражения занимают лидирующие позиции в структуре мирового травматизма. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 400 тысяч случаев ожоговой травмы, при этом значительная часть пострадавших нуждается в стационарном лечении. У пациентов с глубокими ожогами, площадь которых превышает 20% поверхности тела, тяжесть течения заболевания и вероятность летального исхода во многом обусловлены формированием полиорганной дисфункции, центральным звеном которой выступает острое повреждение почек (ОПП). По данным литературы, частота ОПП при ожоговой болезни варьирует от 30% до 80% в структуре летальных исходов. Несмотря на достигнутый прогресс в интенсивной терапии, фундаментальные механизмы инициации и прогрессирования ОПП при термической травме остаются недостаточно изученными. Особую сложность представляет ранняя диагностика, поскольку традиционные маркеры обладают низкой чувствительностью на начальных этапах. В связи с этим поиск высокочувствительных биомаркеров, отражающих повреждение различных компартментов нефрона на доклинической стадии, является актуальной и практически значимой задачей.

Диссертационное исследование Коноваловой А.А. посвящено анализу отдельных звеньев патогенеза острого повреждения почек и направлено на решение значимой для современной патофизиологической науки задачи — систематизации и углублению знаний о механизмах развития ОПП у пациентов с термической травмой кожных покровов, что позволит уточнить и раскрыть ранее неизвестные аспекты патогенеза тубулярного и гломерулярного некроза.

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

В рамках выполнения поставленных в диссертационном исследовании Коноваловой А.А. задач сформулированы три защищаемых положения. Надежность и обоснованность полученных научных результатов обеспечены

корректно выбранным дизайном работы, позволившим достичь заявленной цели. Исследование выполнено на высоком современном научно-методическом уровне, сочетание динамического определения биомаркеров в трех стадиях ожоговой болезни (шок, токсемия, септикотоксемия) с морфометрическим анализом аутопсийного материала позволило верифицировать корреляции между лабораторными и структурными изменениями.

Объем выборки является репрезентативным. Работа базируется на применении актуальных лабораторных технологий и методов статистического анализа. Непосредственное участие соискателя во всех этапах эксперимента гарантирует достоверность представленных данных. Используемые алгоритмы математической обработки и прогностического моделирования адекватны поставленным задачам.

Выводы, представленные в работе Коноваловой А.А., строго вытекают из фактического материала и отражают логику достижения основной цели исследования. Научные результаты коррелируют с данными публикаций автора в высокорейтинговых рецензируемых изданиях, что подтверждает валидность проведенного анализа.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (утвержден на заседании Ученого Совета от 18.01.2022 г., протокол №5; госрегистрация АААА-А17-117030310232-5). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ЧГМА (протокол № 117 от 10.11.2021 г.). Проведение работ соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и нормативным требованиям ВАК Минобрнауки РФ (Бюллетень №3, 2002 г.). Достоверность первичной документации подтверждена результатами внутренней проверки академии (акт от 13.10.2025 г.).

Научная новизна диссертационной работы

В ходе работы автором впервые проведена комплексная стадийная оценка патоморфологических изменений почечной ткани в сопоставлении с динамикой широкого спектра биомаркеров, что позволило идентифицировать специфические молекулярные триггеры для повреждения различных отделов нефрона. Впервые установлено диагностическое значение динамики мочевого экскреции β 2-микроглобулина как прямого индикатора десквамации и атрофических изменений эпителия почечных канальцев. Выявлена патогенетическая сопряженность структурных и системных маркеров: редукция просвета капсулы Шумлянско-Боумана находится в прямой

зависимости от роста сывороточного уровня липокалина, тогда как вариабельность диаметра канальцев статистически значимо соотносится с концентрацией уромодулина в моче.

Авторская модель инициации острого тубулярного некроза при термической травме существенно расширяет теоретические представления о его патогенезе. Согласно предложенной концепции, первичным триггерным механизмом выступает массивная транслокация белков острой фазы, адгезивных молекул (ICAM, VCAM) и миоглобина в сосудистое русло на фоне ожогового шока.

Новым фундаментальным фактом является определение ключевой роли молекулярной связи «липокалина, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, миелопероксидазы» в деструкции клубочкового аппарата. Доказано, что острая гиперпродукция данных ферментов на этапах шока и токсемии служит пусковым сигналом, непосредственно обуславливающим повышение уровней специфических нефрологических анализов.

Научная концепция диссертации Коноваловой А.А. дополнена разработкой оригинальной системы стратификации острого повреждения почек при ожогах. Предложенный подход позволяет комплексно оценивать эволюцию патологии через интеграцию кинетики лабораторных предикторов и морфометрических показателей паренхиматозной перестройки, что обеспечивает объективизацию перехода от обратимой функциональной недостаточности к необратимому органному поражению.

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

Проведенное исследование позволяет существенно дополнить современные патофизиологические представления о механизмах развития острого повреждения почек при обширных термических поражениях кожных покровов. Автором убедительно показано, что тубулярный и гломерулярный некроз имеют различные молекулярные детерминанты, что открывает перспективы для дифференцированной патогенетической терапии.

По итогам диссертационной работы сконструирована прогностическая модель ранней диагностики ОПП у пациентов в остром периоде ожоговой болезни. Данная математическая модель обладает высокой практической и научной значимостью, так как дает возможность рассчитывать вероятность негативного исхода у пострадавших с тяжелой термической травмой. Расчет рисков осуществляется программным методом на основе определения сывороточной концентрации липокалина-2, а также экскреции цистатина С и кластерина с мочой.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста. Структура исследования включает введение, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов, две главы собственных результатов, обсуждение полученных данных, выводы, список сокращений и библиографический указатель из 162 источников (83 отечественных и 79 зарубежных). Иллюстративный материал представлен 7 таблицами и 18 рисунками.

Во введении диссертант убедительно обосновывает актуальность выбранной тематики. Четко определены цель, задачи и защищаемые положения работы, раскрыты элементы научной новизны и практической ценности. Автором корректно описан личный вклад и отражена публикационная активность по теме исследования.

Первая глава (обзор литературы) представляет собой глубокий и систематизированный анализ современной литературы, который логично очерчивает границы исследуемой проблемы. Обзор аргументирует актуальность цели и задачи диссертации путем сопоставления отечественных и зарубежных научных данных, касающихся биомаркеров острого повреждения почек, маркеров системного воспаления, молекул межклеточной адгезии и миоглобина.

Вторая глава (материалы и методы исследования) детально раскрывает методологическую базу исследования. Автор последовательно описывает дизайн исследования, критерии формирования выборки и исследовательских когорт, методики лабораторной диагностики, а также алгоритм статистической обработки с неукоснительным соблюдением этических стандартов. Представленный инструментарий сбора материала и методы математического анализа полностью соответствуют современным требованиям к выполнению кандидатских диссертаций.

В третьей главе (оценка уровня предикторов повреждения и морфологических изменений почек у больных с термическими ожогами кожи) проведена комплексная оценка предикторов нефротоксичности и морфологических изменений почечной ткани у пациентов с термической травмой по трем векторам: сывороточные биомаркеры, мочевые маркеры тканевой деструкции и гистологические показатели.

Четвертая глава (динамика белков острой фазы воспаления, миоглобина, миелопероксидазы, матриксных металлопротеиназ и молекул межклеточной адгезии в развитии острого повреждения почек при ожоговой болезни) посвящена динамике белков острой фазы, миоглобина, миелопероксидазы, матриксных металлопротеиназ и молекул адгезии, сгруппированных в

тематические блоки. Динамика изучаемых показателей закономерно сопряжена с морфологическими изменениями паренхимы почек, что проиллюстрировано в табличном и графическом форматах с кратким резюме каждого блока.

Пятая глава (обсуждение результатов исследования) выполнена в формате критического осмысления собственных данных через призму их валидации относительно фундаментальных трудов российских и зарубежных ученых. На основе проведенного анализа автор резюмирует, что в патогенезе ОПП при ожогах кожи ключевую роль играют механизмы канальцевого и гломерулярного некроза.

В заключении сформулированы логичные выводы, строго вытекающие из фактического материала и критического анализа данных, которые полностью отвечают поставленной цели и задачам работы. Принципиальных замечаний к оформлению и стилю изложения нет.

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание рукописи. Оформление диссертационного труда соответствует действующим нормативным требованиям. Принципиальных замечаний к работе нет.

По результатам исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 8 статей — в рецензируемых изданиях перечня ВАК Минобрнауки РФ по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, включая 2 статьи в журналах, индексируемых в международных базах SCOPUS. Новизна технических решений подтверждена 2 свидетельствами о государственной регистрации баз данных и разработкой 1 программы для ЭВМ.

Результаты доложены на российских научно-практических конференциях молодых ученых с международным участием.

Существенных недостатков в выполненном исследовании не выявлено. Поставленная цель достигнута, задачи решены в полном объеме.

Работа отличается грамотным оформлением, логичной последовательностью изложения информации, наглядными иллюстрациями. В целом диссертационное исследование Коноваловой А.А. производит положительное впечатление и свидетельствует о высоком уровне профессиональной квалификации автора.

Тем не менее, в рамках научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В длительных проспективных наблюдениях, особенно в отделении реанимации, неизбежно возникают пропуски анализов из-за тяжести состояния больных. Какой метод импутации пропущенных данных применялся в работе для сохранения статистической мощности исследования без внесения систематической ошибки?

2. NGAL является не только ренальным, но и системным маркером воспаления, экспрессируясь в нейтрофилах, легких и печени. Какие аргументы позволяют утверждать, что основным источником NGAL в данном случае является именно поврежденная почечная ткань, а не системный воспалительный ответ и возможная ингаляционная травма?
3. Традиционно приоритет в развитии ОПП при ожогах отдается гемодинамической теории (гиповолемия, ишемия). В диссертации акцент сделан на воспалительно-токсических механизмах. Как, на ваш взгляд, соотносятся эти два патогенетических звена, и какой из факторов является пусковым, а какой – поддерживающим прогрессирование повреждения в разные стадии ожоговой болезни?

Подчеркну, что постановка данных вопросов носит исключительно дискуссионный характер, призвана стимулировать дальнейшие исследования и никоим образом не умаляет высокой оценки проделанной 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 которой решена важная научная задача по определению роли белков острой фазы воспаления, молекул межклеточной адгезии и миоглобина в патогенезе тубулярного некроза почек, а также липокалина, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы — в развитии гломерулярного поражения у пациентов с обширными глубокими ожогами кожных покровов.

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

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).

Диссертационная работа «Патогенетические аспекты развития острого повреждения почек при термических ожогах кожи» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения 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:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии
Института биологии и патологии человека,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)
д.м.н., профессор

Морозова Ольга Леонидовна

« 20 » августа 2026 г.

Подпись профессора Морозовой Ольги Леонидовны заверяю:
Ученый секретарь
д.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Контактные данные: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет)

Почтовый адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6

Телефон: +7 (495) 434-03-29

e-mail: rsmu@rsmu.ru