ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., доцента
Ефремовой Елены Владимировны
ФГБОУ ВО "Ульяновский государственный университет",
кафедра терапии и профессиональных болезней
по диссертации Коноваловой Дарьи Юрьевны
«Методы аутофлюоресценции кожи и тканевой рамановской спектроскопии в оценке прогноза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность исследования

Выбор темы исследования обусловлен высокой значимостью оптимизации прогностической оценки у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ТХБП). В условиях современной пациентоориентированной медицины стратификация рисков у лиц, получающих программный гемодиализ, становится приоритетной задачей. Несмотря на развитие высокотехнологичных и дорогостоящих методов диагностики, актуальным остается поиск новых, патофизиологически обоснованных биомаркеров, способных выступать в качестве надежных суррогатных критериев прогноза в нефрологии и внутренней медицине.

Перспективным биомаркером является показатель аутофлюоресценции кожи (АФК), позволяющий оценивать уровень конечных продуктов гликирования (КПГ), возникающих в результате окислительного и карбонильного стресса. Роль данных процессов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), была установлена фундаментальной наукой сравнительно недавно. В Российской Федерации подобные исследования ранее не проводились. Учитывая отсутствие стандартизированных протоколов неинвазивной диагностики КПГ, исследования в этой области обладают высокой научной новизной и практической значимостью для клиники внутренних болезней.

10 листов № 1230/02-23-113
21 09 2026
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
тел.: +7 (846) 374-10-03

В работе Коноваловой Д.Ю. предложен инновационный метод мультимодальной поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии для идентификации фенотипических маркеров летальности у пациентов на ПГД. Данная технология, позиционируемая как «жидкостная биопсия», отличается высокой эффективностью и простотой реализации, что делает её перспективной для клинической практики. Тем не менее, прогностическая ценность метода в отношении оценки исходов заболевания ранее не изучалась.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Коноваловой Дарьи Юрьевны «Методы аутофлюоресценции кожи и тканевой рамановской спектроскопии в оценке прогноза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек» является актуальной и своевременной.

Практический интерес представляет доступность для практического здравоохранения предложенных авторских методик оптимизации оценки прогноза у пациентов с терминальной хронической болезнью почек, в том числе с учетом модифицируемых факторов риска.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной клинической практике проведено проспективное исследование, подтвердившее статус АФК в качестве независимого прогностического фактора у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ТХБП), находящихся на программном гемодиализе.

В ходе исследования впервые установлена взаимосвязь между уровнем АФК и ключевыми факторами сердечно-сосудистого риска. В контрольной группе независимыми предикторами выступили возраст, статус курения и уровень С-реактивного белка. В группе ПГД к числу значимых детерминант отнесены возраст, курение, а также концентрации калия и глюкозы. В группе реципиент-трансплантированной почки (РТП) независимыми факторами риска оказались курение, наличие гипертензии и половая принадлежность.

Исследование продемонстрировало, что менее половины случаев вариативности АФК обусловлена данными параметрами в группе ПГД. Это свидетельствует о том, что АФК является независимым показателем, обладающим самостоятельной прогностической значимостью.

Разработана модель с точность 81%, оценивающая прогноз кумулятивной летальности на основе усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови у пациентов с терминальной ХБП, получающих ПГД.

Работа выполнена на экспериментальном оборудовании, разработанном коллективом ученых, имеющим опыт проектирования биомедицинских приборов.

Таким образом, проведенные исследования являются клинической апробацией новой перспективной технологии, имеющей широкий потенциал в клинике внутренних болезней.

Научная новизна работы подтверждена моделями прогнозирования летальности на основе параметра АФК (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662083 от 23.05.2024) и прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений на основе параметра АФК (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662286 от 27.05.2024).

Обоснованность основных положений диссертации

Научные положения, выдвинутые диссертантом, основаны на достаточном объеме клинических наблюдений.

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, сопоставимость групповой систематизации, применение современных корректных методик математического и статистического анализа соответствуют высокому методическому уровню и позволяют сделать выводы, об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Выводы отражают результаты исследования, соответствуют поставленной цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Практическая значимость исследования

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнений.

Ключевым преимуществом представленного исследования является прикладной характер: результаты работы применимы для прогнозирования, ранней диагностики и стратификации рисков у пациентов с терминальной ХБП.

Разработанная авторская модель демонстрирует высокую точность в предсказании общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений.

Предложенная технология оценки АФК выгодно отличается неинвазивностью, независимостью от субъективного фактора (оператора) и удобством для всех участников процесса.

Внедрение данной методики позволит оптимизировать тактику ведения пациентов и повысить качество жизни с позиции пациентоориентированного подхода, что крайне важно для работы с группой пациентов с высокой коморбидностью в клинике внутренних болезней.

Разработанные методики прогнозирования не имеют аналогов, отличаются простотой и удобством применения, наглядностью полученных результатов.

Содержание диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 144 страницах машинописного текста.

Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель,

включающий 24 отечественных и 158 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 20 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

Работа отличается аналитическим подходом и высоким академическим уровнем изложения материала.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту. Детально представлены исследования, позволившие выявить биомаркеры у пациентов с ТХБП, модели прогноза у пациентов, получающих ПГД. Дано общее представление о КПГ, как части метаболома, связанной со старением и ассоциированными с ним заболеваниями, в том числе и ТХБП. Излагаются предпосылки к изучению КПГ методом АФК для решения задач практической кардиологии в области стратификации сердечно-сосудистого риска. Метод усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови (УРССК) описан с точки зрения оценки степени тяжести ХБП, основанной на идентификации участков спектра, характерных для главных метаболитов - креатинина и мочевины. Сам же метод УРССК как способ прогнозирования смертности по данным литературных источников использован не был.

Глава 1 (Обзор литературы) представляет собой подробное описание современного состояния проблемы, акцентируя внимание на нерешенных вопросах. Автором проводится подробный анализ литературных источников, посвященных определению риска общей летальности и сердечно-сосудистых событий у пациентов терминальной ХБП, получающих заместительную терапию, в зависимости от исходного наличия клинических проявлений ССЗ. Обосновывается необходимость персонифицированного подхода с привлечением биомаркеров, интегрирующих в себе влияние как классических, так и специфичных для утраты экскреторной почечной функции факторов. Даны базовые представления о механизмах атерогенеза, опосредованных гликированием, освещены клинические исследования, подтверждающие значимость определения КПГ. Подробно описаны

достижения, связанные с использованием метода АФК. Обоснована возможность использования параметра АФК в качестве интегрального биомаркера перекисного, карбонильного стрессов, лежащих в основе атерогенеза, для оптимизации стратификации риска во вторичной сердечно-сосудистой профилактике.

Глава 2 (Материалы и методы исследования) содержит описание использованные в работе методов проведенного клинического, инструментального и лабораторного исследования. Представлен дизайн работы, выделены группы пациентов. Наглядно изложены результаты статистической обработки цифровых данных с позиции доказательной медицины.

Подробно представлено устройство ридера АФК. В ситуации разнородных по клиническим проявлениям пациентов использованный авторами подход представляется верным, так как отражает клиническую и прогностическую тяжесть пациента.

Глава 3 представляет собой анализ результатов работы. Логично и последовательно продемонстрировано значение АФК в кросс-секционном исследовании. Показано увеличение параметра АФК в основных группах в сопоставлении с группой контроля. Подробно изучены детерминанты АФК в каждой из групп. Обращает внимнаие, что 69% величины параметра АФК в группе контроля определяется известными факторами, такими как возраст, С-р белок и курени. В группе РТП, курение, ьистолической артериальной давление и пол определяют 87% величины параметра АФК, а в группе с ПГД этот процент самый низкий – только 45%. Это позволяет говорить о потенциальной ценности параметра АФК именно в этой группе, поскольку он не может быть предсказан по рутинным параметрам, определяемым в клинике. Это особенно значимо в контексте результатов второй части работы – проспективного исследования, в котором установлена самостоятельная роль АФК как фактора прогноза в группе с ПГД. В этой, наиболее многочисленной основной группе пациентов, авторы, используя метод

многофакторного анализа, разработали модели, в первой из которых использовался исходный параметр АФК, а во второй – изменение его во времени, что позволило получить несколько более высокую точность прогноза.

Глава 4 содержит результаты исследования, проведенные для решения поставленных задач. Проведено подробное обсуждение полученных данных, сопоставление результатов диссертации с материалами зарубежных и отечественных исследований. Данный раздел представляет синтезирует имеющийся материал по данной теме в мировой литературе, позволяет убедиться в том, что полученные результаты находятся в русле имеющихся фактов о значении методики АФК, как фактора сердечно-сосудистого и почечного ремоделирования и прогноза, обосновывая представленную работу как законченное исследование, посвященное решению актуальной научно-практической задачи клиники внутренних болезней.

В части применения методики УРССК авторами приведен анализ возможности методики отражать метаболический спектр у пациентов с терминальной ХБП в сравнении с группой пациентов с ХБП 1-3 стадии. Выявлены наиболее значимые участки спектра с высокой статистической значимостью, соответствующие основным метаболитам – креатинину и мочевине. В прогностической части показано, что метод УРССК значимо выделяет фенотип – спектральные особенности, связанные с негативным прогнозом. Представляется важным, что участки спектра, наиболее важные для прогноза не совпадают с участками спектра, соответствующих креатинину и мочевине. Большое научное значение этой части исследования состоит в несомненной новизне результатов.

Выводы содержат итог и анализ полученных результатов, с акцентами на наиболее важные стороны полученного фактического материала.

Данные, полученные диссертантом, положены в основу формулировки выводов и практических рекомендаций. Выводы вытекают из основных положений диссертационной работы и логично подводят ее итоги. Ценность

практических рекомендаций определяется их доступностью и возможностью использования в качестве руководства для врачей. Автор приводит перспективы дальнейшей разработки выбранной темы.

Основные положения диссертации нашли достаточное отражение в 17 печатных работах, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 3 в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации 2 программ для ЭВМ № 2024662083 от 23.05.2024 "Прогнозирование летальности у пациентов на программном гемодиализе на основе параметра аутофлюоресценции кожи ", № 2024662286 от 27.05.2024 " Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на программном гемодиализе на основе параметра аутофлюоресценции кожи ".

Данные диссертации используются в практической работе в нефрологическом отделении и в центре гемодиализа ГБУЗ СОКБ имени В. Д. Середавина, диализных центрах Самарской областии ООО "Фрезениус Нефрокеа" а также в учебном процессе на кафедре терапии с курсом функциональной диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Таким образом, исследование, выполненное Коноваловой Дарьей Юрьевной, является самостоятельной законченной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес.

Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования соответствуют поставленным задачам, полученные выводы достаточно обоснованы клиническим материалом, корректной этапной статистической обработкой и логически вытекают из полученных данных. В целом диссертационная работа изложена последовательно и логично, содержит достаточное количество таблиц и рисунков, отражающих основные результаты исследования. Некоторые замечания по оформлению не снижают общей ценности работы. Принципиальные замечания отсутствуют.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует диссертации, отражает ее содержание и дает представление об основных положениях работы.

Вместе с тем, ознакомление с диссертационной работой позволило сформулировать ряд вопросов , которые представляют интерес в рамках последующей научной дискуссии:

1.Каким образом определяли референсные интервал нормы параметра АФК?

2.Как патофизиологически объяснить роль АФК в прогрессировании ХБП ?

3. Сколько человек было исключено из исследования и какой алгоритм измерения параметра АФК ?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Коноваловой Дарьи Юрьевны на тему: «Методы аутофлюоресценции кожи и тканевой рамановской спектроскопии в оценке прогноза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек»,представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 . Внутренние болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной интернологии по оптимизации долгосрочного прогноза смертности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих программный гемодиализ.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Коноваловой Дарьи Юрьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 №62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет», доктор медицинских наук, доцент

Ефремова Елена Владимировна

«04» 09 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Ефремовой Елены Владимировны «заверяю»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», кандидат педагогических наук, доцент

Литвинко Ольга Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432017, Ульяновская область, город Ульяновск, улица Льва Толстого, дом 42; телефон: 8 (8422) 41-20-88; адрес электронной почты: contact@ulsu.ru.

С отзывом ознакомлена 21.09.2026 Коновалова