

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/104-2021

решение диссертационного совета от 12 октября 2021 года № 22

О присуждении Бобылевой Ирине Андреевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии», в виде рукописи по специальности 14.01.29 - Нефрология принята к защите 29 июня 2021 г., протокол № 14 диссертационным советом ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0461 от 28.05.2020г.).

Бобылева Ирина Андреевна 1990 года рождения в 2013 году окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «лечебное дело».

В 2019 году окончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время не работает.

Диссертация «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии» по специальности 14.01.29 – Нефрология выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Институт

клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, Бобкова Ирина Николаевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- **Батюшин Михаил Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, профессор кафедры

- **Прокопенко Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва в своем заключении, подписанным доктором медицинских наук профессором, Столяревич Екатериной Сергеевной – профессором кафедры нефрологии указала, что Диссертация Бобылевой Ирины Андреевны на тему «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 «Нефрология», является законченной самостоятельной

научноквалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной нефрологии, - выявление групп риска развития идиопатической мембранозной нефропатии, а также плохого ответа на иммуносупрессивную терапию. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты исследования. Диссертационная работа полностью соответствует п.16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета», утвержденного приказом ректора ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) от 31.01.2020 года №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Бобылева Ирина Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 - Нефрология.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: кандидата медицинских наук, доцента кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, г.Москва, - Греченко Вячеслава Владимировича.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, все по теме диссертации общим объемом 1,7 печатных листа, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, 1 статья, индексируемая в международной базе данных Scopus, 1 иностранная публикация.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Бобылев И.А.,** Кахсуруева П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Захарова Е.В., Борисов А.Г., Филатова Е.Е., Рощупкина С.В., Ли О.А., Кучиева А.М., Горностаева Е.Ю.. Изучение ассоциации вариантов гена рецептора фосфолипазы А₂ М-типа (PLA₂R1) с предрасположенностью к развитию идиопатической мембранозной нефропатии. **Клин фармакология и терапия.** 2019;28(3):29-33. doi.org/10.32756/0869-5490-2019-3-29-33.

2. **Бобылева И.А.,** Кахсуруева П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Ли О.А., Кучиева А.М., Филатова Е.Е., Захарова Е.В., Борисов А.Г. Клинико-генетические особенности идиопатической мембранозной нефропатии у российских пациентов. **Клиническая нефрология.** 2019; 3:31–36. doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.31-36.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по оценке риска развития и прогнозированию течения идиопатической мембранозной нефропатии (ИМН) на основе определения полиморфных маркеров генов, ответственных за синтез специфического подоцитарного антигена (рецептора фосфолипазы А₂ - PLA₂R) и аутоантител к нему (АТ к PLA₂R).

Установлено, что носительство аллеля А и генотипа А/А полиморфного маркера rs4664308 гена PLA₂R1 и аллеля А и генотипа А/А полиморфного маркера rs2187668 гена HLA-DQA1 ассоциируется с повышенным риском развития ИМН.

Доказано, что комбинация неблагоприятных вариантов генов *PLA2R1* и *HLA-DQA1* многократно увеличивает риск развития ИМН, нежели каждый из них отдельно.

Выявлено, что у пациентов с ИМН носительство аллелей риска полиморфных маркеров *PLA2R1(rs4664308)* и *HLA-DQA1(rs2187668)* определяет течение заболевания с более высокой серологической и клинической активностью, для индукции ремиссии ИМН таким пациентам необходима более агрессивная и длительная иммуносупрессивная терапия.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Подтверждена генетическая детерминированность синтеза подоцитарного рецептора *PLA2R1*, выступающего в роли аутоантигена при развитии ИМН. Идентифицирован генотип гена главного комплекса гистосовместимости HLA, носительство которого, предрасполагает к выработке специфических антител к рецептору *PLA2R1* при ИМН. Полученные данные расширяют представления о механизмах развития данной нефропатии, объясняя высокую частоту ее выявления у генетически предрасположенных пациентов.

Установлено влияние генотипов риска генов *PLA2R1* и HLA на клиническую и серологическую активность заболевания и характер его ответа на патогенетическую терапию, что может служить теоретическим обоснованием персонифицированных подходов в лечении пациентов с ИМН.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Результаты исследования используются в работе нефрологического отделения клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, а также в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.И. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Определены перспективы практического применения результатов проведенного генетического исследования для дифференциальной диагностики вторичной и первичной форм МН в случае получения сомнительных результатов серологических тестов, а также для прогнозирования течения ИМН, оценки объёма иммуносупрессии и длительности лечения, которые могут потребоваться для индукции ремиссии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

В ходе выполнения диссертационного исследования была использована выборка пациентов (70 с идиопатической мембранозной нефропатией, 100 здоровых доноров и 40 пациентов с другими морфологическими формами хронического гломерулонефрита), достаточная для анализа генетических рисков и вынесения суждения о предрасположенности к развитию заболевания.

Методы обследования, использованные в работе, соответствуют современным рекомендациям по диагностике МН. У всех включенных в исследование лиц идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров современным методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием аллель-специфичных TagMan-зондов.

Проведен глубокий анализ зарубежных и отечественных литературных данных по изучаемой проблематике, клиническая характеристика российских пациентов соответствовала литературным данным, описывающим типичную популяцию больных ИМН.

Полученные данные были анализированы с использованием современных статистических методов, получены значимые, достоверные результаты. Проведено тщательное сравнение полученных автором данных в российской популяции с исследованиями зарубежных авторов на других когортах пациентов - европейской, китайской, японской.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации отсутствуют.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор непосредственно участвовала на всех этапах диссертационной работы: в разработке дизайна,

постановке и решении задач исследования, в получении исходных данных, их анализе и интерпретации, в оформлении диссертационной работы. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Результаты научного исследования были отражены автором в научных публикациях и представлены в научных докладах.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 27 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - 1.

На заседании 12 октября 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Бобылевой Ирине Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета



Подзолков Валерий Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Брагина Анна Евгеньевна

«14» октября 2021 года