

В 2016 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.29 Нефрология. Отчислена из аспирантуры в 2019 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана 09.09.2019 г. в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Бобкова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГ АОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Название темы диссертации в окончательной редакции было утверждено на заседании Ученого совета ФГ АОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол № 1640/ОП-32 от 2018 года.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 Нефрология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы.**

Диссертационная работа И.А. Бобылевой представляет собой комплексное исследование особенностей течения и развития мембранозной нефропатии. Автор владеет проблематикой, языком и терминологией. Диссертация логически выстроена, что позволяет добиться поставленных в ней целей.

- **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Актуальность обусловлена тем, что мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной развития нефротического синдрома у взрослых. В последнем десятилетии достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических основ данного заболевания. В частности, идентифицирован новый подоцитарный антиген — рецептор фосфолипазы А₂ М-типа, и установлена роль антител к нему в развитии нефропатии. В то же время факторы, определяющие выработку этих антител до сих пор не установлены. В качестве одного из них обсуждается взаимодействие между геном, кодирующим данный подоцитарный антиген, и генами главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*) класса II, ответственным за синтез аутоантител к нему. Полагают, что конформационные изменения рецептора, возникающие в результате генетически обусловленных изменений последовательности аминокислот, превращают его в аутоантигенную мишень, что при наличии определенного генотипа *HLA* будет способствовать активации Т-лимфоцитов и стимуляции выработки специфических антител к PLA2R. К настоящему времени роль вариантов данных генов в развитии и течении МН изучена в разных этнических группах, установлен ряд ассоциаций с клинической картиной и выработкой аутоантител, однако, в российской популяции подобные исследования не проводились. Для полиморфных маркеров *rs4664308* гена *PLA2R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1* уже описаны ассоциации с развитием МН у представителей нескольких популяций. Подтверждение ассоциации данных вариантов генов с развитием и течением МН в российской популяции позволят подтвердить их универсальность, расширить наше представление о патогенезе МН и персонализировать подход к диагностике и лечению пациентов.

- **Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.**

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от теоретического обоснования и практической реализации

поставленных задач (сбор анамнеза, оценка объективных данных, статистическая обработка и анализ полученных данных) до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Автором проведена значительная работа по обследованию 70 пациентов с мембранозной нефропатии, 40 пациентов с другими формами хронического гломерулонефрита и 100 здоровых доноров. Достаточное число больных, использование современных методов диагностики, подробный статистический анализ полученных данных подтверждают обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций автора. Проверена первичная документация (электронный журнал учета больных, копии историй болезней, протоколы врачебных консилиумов, компьютерные базы данных).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований.**

В данной работе впервые изучена ассоциация полиморфных маркеров *rs4664308* гена *PLA2R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1* с развитием ИМН, клинической картиной, ответом на иммуносупрессивную терапию и прогрессированием почечной дисфункции в российской популяции.

- **Практическая значимость проведенных исследований.**

Работы определяется выявленными ассоциациями вариантов генов *PLA2R1 (rs4664308)* и *HLA-DQA1 (rs2187668)* с развитием ИМН, что открывает новые перспективы в выделении групп повышенного риска развития данной патологии. Полученные данные об ассоциации полиморфных маркеров *rs4664308* гена *PLA2R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1* с характером ответа на иммуносупрессивную терапию, позволяют внедрить генетическое тестирование резистентных к терапии больных ИМН для выделения лиц с более отсроченным ответом на терапию, для достижения которого требуется нескольких режимов иммуносупрессии.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени.**

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 4 научных работах автора. Ценность работы подтверждена участием автора в международном конгрессе Европейского общества нефрологов и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA).

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику.**

Результаты диссертационной работы используются в учебном и научном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам).**

Согласно протоколу № 10-18 заседания Локального этического Комитета от 05.12.2018 постановили одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии» (исполнитель – Бобылева (Горелова) Ирина Андреевна).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация.**

Работа И.А. Бобылевой «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии» по предметно-тематической направленности, методологическим основаниям, теоретическому содержанию, характеру и научной значимости ее результатов соответствует специальности 14.01.29 Нефрология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных

изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Горелова (Бобылева) И.А., Кахсуруева П.А., Филатова Е.Е. Генетические детерминанты развития и течения мембранозной нефропатии. Терапевтический архив. 2018; 06: 105-111. doi.org/10.26442/terarkh2018906105-111. (ВАК, Scopus, Web of Science)

2. Бобылева И.А., Кахсуруева П.А., Камышова Е.С. и др. Изучение ассоциации вариантов гена рецептора фосфолипазы А2 М-типа (*PLA2R1*) с предрасположенностью к развитию идиопатической мембранозной нефропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(3):29-33. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-29-33. (ВАК)

3. 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: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.31-36>. (ВАК)

4. Бобылева И.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Захарова Е.В., Борисов А.Г., Филатова Е.Е. Взаимодействие между вариантами полиморфных маркеров генов рецептора фосфолипазы А2 М-типа (*PLA2R1*) и главного комплекса гистосовместимости II класса (*HLA-DQA1*) ассоциировано с развитием идиопатической мембранозной нефропатии в Российской популяции. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 57 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74. (ВАК, Scopus, Web of Science)

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих конференциях: Материалы работы доложены на 56

международном конгрессе Европейского общества нефрологов и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (Венгрия, июнь 2019 г.).

Диссертационная соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Бобылевой Ирины Андреевны на тему «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальностям 14.01.29 Нефрология.

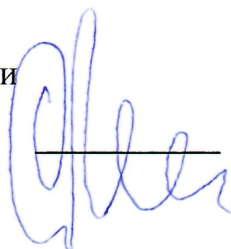
Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 31 человек.

Результаты голосования: «за» - 31 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 6 от «16» апреля 2021 г.

Председательствующий на заседании:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедры внутренних,
профессиональных болезней и ревматологии
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



С.В. Моисеев