

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук (14.00.41 - Трансплантология и искусственные органы) Прокопенко Елена Ивановна на диссертацию Бобылевой Ирины Андреевны «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – Нефрология

### Актуальность темы исследования

Хронический гломерулонефрит (ХГН) - полигенное, многофакторное заболевание, генетическая предрасположенность к которому, а также его клинические особенности и скорость прогрессирования почечной недостаточности определяются наследованием комбинаций значительного числа генов, содержащих мутации, большинство из которых распространены в популяции.

В настоящее время в фокусе генетических исследований находится мембранозная нефропатия (МН) – вариант иммунокомплексного поражения клубочков почек с развитием высокой протеинурии. Основу формирования иммунных комплексов при идиопатической МН (ИМН) составляет образование аутоантител к антигенам подоцитов, и за последние десятилетия достигнуты большие успехи в их идентификации. Так, установлена ведущая роль в патогенезе ИМН аутоантител, направленных на подоцитарный трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы А2 (PLA2R). Циркулирующие в сыворотке анти-PLA2R антитела выявляются у 70–80% больных идиопатической МН, тогда как у здоровых, у пациентов с вторичной МН и при других видах ХГН они не обнаруживаются.

Причины выработки этих антител до настоящего времени еще не изучены, обсуждается генетическая детерминированность данного процесса. В ряде исследований подтверждена связь между полиморфными маркерами генов, кодирующих подоцитарный рецептор PLA2R, и генами главного

комплекса гистосовместимости человека (HLA) класса II, ответственными за синтез аутоантител к нему. В России подобные исследования еще не проводились, что и определило актуальность диссертационного исследования Бобылевой И.А. Изучение генетических особенностей отечественной популяции пациентов с ИМН позволит персонализировать подходы к диагностике и лечению данного заболевания, и таким образом улучшить прогноз больных.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Все научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы. В основу диссертационной работы положены результаты наблюдательного поперечного исследования «случай-контроль», выполненного на достаточном клиническом материале (выборка из 70 пациентов с МН, 100 здоровых доноров и 40 пациентов с другими морфологическими формами хронического гломерулонефрита). В ходе исследования были идентифицированы аллели и генотипы полиморфных маркеров *rs4664308* гена *PLA2R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием аллель-специфичных TagMan-зондов. В зависимости от варианта носительства аллелей и генотипов исследованных маркеров детально проанализированы особенности течения МН – демографические и клинические характеристики, уровень АТ к PLA2R, ответ на иммуносупрессивную терапию, оценен ближайший прогноз.

Выбор методов исследования и статистического анализа соответствуют поставленной цели, достижение которой реализовано в соответствии с поставленными задачами. Основные научные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, они в полном объеме отражают полученные автором данные, указывающие на связь полиморфных маркеров *PLA2R1 (rs4664308)* и *HLA-DQA1 (rs2187668)* с развитием МН. Результаты

детально проанализированы и сопоставлены с данными мировой научной литературы. Глубокое осмысление полученных результатов позволило разработать важные в теоретическом и практическом плане выводы, сформулировать полезные практические рекомендации.

### **Достоверность и научная новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации**

Результаты получены на репрезентативной группе больных, отобранных согласно критериям включения и невключения в исследование. Работа выполнена на высоком методическом уровне, использованы современные информативные валидные методы диагностики, при помощи адекватных поставленным задачам методов математического анализа проведена тщательная статистическая обработка полученных данных, что позволяет подтвердить достоверность полученных результатов.

Впервые в Российской популяции пациентов с ИМН была проведена оценка взаимосвязи большого количества клинических показателей, в том числе выраженность нефротического синдрома, тяжесть артериальной гипертензии, особенностей дебюта заболевания и ответа на иммуносупрессивную терапию с носительством аллелей и генотипов риска генов, кодирующих PLA2R и компоненты иммунной системы.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Бобылевой И.А. обладает научной значимостью, подтверждая и дополняя имеющиеся мировые данные, полученные в разных популяционных группах, о генетической детерминированности развития ИМН.

Практическое значение диссертационной работы заключается в том, что идентифицированы генетические маркеры высокого риска развития ИМН, к которым относятся 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, показан максимальный риск развития ИМН у носителей комбинации данных аллелей и генотипов (риск возрастает почти в 18 раз). На основании результатов диссертационной работы возможно создание комплексных диагностических алгоритмов с включением в них определения генетических маркеров, позволяющих выявлять пациентов группы риска, прогнозировать течение заболевания, разрабатывать оптимальную лечебную тактику.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Бобылевой И.А. выполнена по специальности «нефрология» и полностью соответствует данной дисциплине.

Диссертация построена традиционно и включает следующие разделы: введение, описание материалов и методов, изложение результатов, их обсуждение, выводы и практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописи, иллюстрирована 58 таблицами и 40 рисунками. В списке литературы 139 источников, 15 из которых отечественные, остальные – зарубежные. Диссертация написана лаконично, понятно, хорошим литературным языком.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цели исследования, обозначены его задачи. Представлен обзор имеющейся по теме мировой литературы, отражено современное понимание изучаемой проблемы, обсуждены причины развития МН. Материалы и методы изложены в деталях, а статистическая обработка данных проведена в соответствии с современными требованиями. Результаты исследования изложены логично и последовательно. В разделе «Обсуждение» диссертант проводит критический анализ результатов исследования, сопоставляя собственные данные с опубликованными данными других авторов. Выводы и практические рекомендации являются следствием полученных результатов и их тщательного анализа.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 3 представлены в отечественных изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья представлена в международной базе данных Scopus.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

В качестве дискуссии хотелось получить ответ на следующие вопросы:

1. Чем объяснялся выбор исследуемых маркеров при оценке генетического риска у российских пациентов с идиопатической мембранозной нефропатией? Были ли найдены ассоциации других полиморфных маркеров с риском развития и особенностями течения идиопатической мембранозной нефропатии в других популяциях больных?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

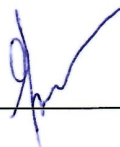
Диссертационная работа Бобылевой Ирины Андреевны на тему «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – оптимизация диагностики и лечения идиопатической мембранозной нефропатии на основе оценки генетических маркеров ее развития и течения.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, объему и методическому уровню работа, имея важное теоретическое и практическое значение, соответствует требованию 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.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук (14.00.41 - Трансплантология и искусственные органы), профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)



Прокопенко Елена Ивановна

Подпись д.м.н. Прокопенко Е.И.

**ЗАВЕРЯЮ**

Ученый секретарь государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), доктор медицинских наук, профессор

Берестень

Наталья Фёдоровна

17.09.2021г.



129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1

Телефон: +7(499) 674-07-09

E-mail: moniki@monikiweb.ru