

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Столяревич Екатерины Сергеевны на диссертацию Цао Вэньцин «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32 Нефрология.

Актуальность избранной темы

Морфологическими формами подоцитопатий являются болезнь минимальных изменений (БМИ) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Предполагают, что эти формы могут являться различными стадиями одного заболевания. Например, БМИ со сглаживанием отростков подоцитов может быть более «ранней» стадией, а ФСГС - «поздней» стадией подоцитопатии или более тяжелой формой повреждения подоцитов. Однако, трансформация БМИ в ФСГС происходит не во всех случаях, кроме того, эти формы характеризуются различной чувствительностью к иммуносупрессивной терапии.

Патогенетические механизмы подоцитопатий остаются до конца не изученными в настоящее время. Описаны случаи ФСГС и БМИ под действием ряда лекарств, инфекционных агентов, генетических мутаций. Но в большинстве случаев причины развития подоцитопатии неизвестны. В настоящее время исследования патогенетических механизмов подоцитопатии носят преимущественно экспериментальный характер. Избранное автором направление вытекает из достижений современной клеточно-молекулярной биологии и является одним из перспективных направлений исследования. При этом автор опирается на известные в настоящее время данные о роли циркулирующих «факторов проницаемости» в повреждении цитоскелета подоцитов и нарушении взаимодействия этих клеток с гломерулярной

базальной мембраной. Клинических работ, посвященных изучению данной проблемы, чрезвычайно мало.

Таким образом, актуальность выбранной темы обосновывается тем, что ФСГС и БМИ являются неоднородными по патогенезу, механизмы развития этих заболеваний требуют более углубленного изучения. Определение специфических биомаркеров, способных прогнозировать ответ на терапию, может повлиять в дальнейшем на выбор тактики ведения и прогноз этих пациентов.

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

Все основные положения и выводы диссертации основываются на результатах обследования достаточного количества больных и исследования новых биомаркеров с применением современных лабораторных методов исследования - иммуноферментного анализа, а также исследования биоптатов почки. Комплексный подход к изучению предполагаемых факторов повреждения подоцитов свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного исследования. Все пациенты имели морфологическое подтверждение диагноза, что делает результаты обоснованными и достоверными. Кроме того, в отдельной группе больных с НС проводили дополнительное иммуногистохимическое исследование почечной ткани для определения количества Т рег клеток. При анализе полученных данных применены адекватные статистические методы, что позволило автору сделать обоснованные выводы и практические рекомендации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В соответствии с целями и задачами исследования в работе оценено значение различных факторов - клеточных и молекулярных для дифференциальной диагностики первичных подоцитопатий и прогнозирования ответа на терапию. Выбор этих факторов был основан на тщательном анализе данных литературы, а именно экспериментальных исследований, и включал

наиболее молекулы, которые вызывали повышение гломерулярной проницаемости *in vitro* при добавлении к изолированным клубочкам лабораторных животных. Согласно полученным результатам группы ФСГС и БМИ имели как общие характеристики, что оправдывает их выделение в отдельную группу, с другой стороны, эти пациенты имели и различия, в частности по уровню антител и характеру ответа на терапию. Впервые установлено повышение уровня анти-UCH-L1 антител у больных БМИ по сравнению с остальными вариантами гломерулонефрита, кроме того, эти антитела имели высокую чувствительность и специфичность при прогнозировании стероид-чувствительной БМИ, а также стероид-чувствительной формы ФСГС. При ФСГС в отличие от других форм гломерулонефрита отмечалось повышение в сыворотке крови анти-CD40 антител, причем высокий уровень этих антител был ассоциирован со стероид-резистентностью. Закономерности, впервые установленные в данной работе, позволяют предположить различные механизмы развития заболевания при стероид-чувствительном и стероид-резистентном ФСГС.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты в первую очередь важны для клинической практики, так как в работе предлагаются дополнительные лабораторные маркеры для дифференциальной диагностики подоцитопатий БМИ/ФСГС и другими вариантами гломерулонефрита, в том числе мембранозной нефропатией. Так, высокий уровень анти-UCH-L1 антител наблюдается в сыворотке крови у больных БМИ, в то время высокий уровень анти-CD40 антител свидетельствовал в пользу ФСГС. Так как морфологическая картина ФСГС может наблюдаться при различных заболеваниях, исследование антител может служить дополнительным инструментом диагностики первичной и вторичной формы ФСГС, а также прогнозирования ответа на терапию, учитывая тот факт, что определение антител с помощью иммуноферментного анализа является доступным и информативным методом. С точки зрения расширения научных знаний о патогенезе подоцитопатий важным результатом этого

исследования является подтверждение роли Т клеточного дисбаланса и снижение количества Т-регуляторных клеток при подоцитопатиях, протекающих с нефротическим синдромом, что имеет значение для выбора препаратов, способных восстанавливать количество этих клеток.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» соответствует формуле специальности 3.1.32 Нефрология: п. № 3 – «Этиологические факторы заболеваний почек – вирусные, микробные, токсические, лекарственные, факторы внешней среды, генетически-конституциональные»; п. №5 – «Диагностические методики при заболеваниях почек»; п. №6 – «Гломерулонефриты (этиология, патогенез, клинические особенности, методы лечения)».

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 7 работах, из них: 4 статьи в рецензируемых журналах ВАК/Сеченовского Университета и индексируемых в международной базе Scopus, Web of Science.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа состоит введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, условных обозначений и списка литературы. Материалы изложены на 130 страницах текста, содержат 29 рисунков и 27 таблиц. Список литературы состоит из 196 источников (11 отечественных и 185 зарубежных).

Во введении отражены актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно представлены основные гипотезы развития подоцитопатий, которые рассматриваются в настоящее время.

Имеются указания на данные эпидемиологических исследований, свидетельствующих об увеличении заболеваемости подоцитопатиями в последние годы. Автор излагает материал, начиная с экспериментальных исследований, далее представляет клинические исследования, проведенные к настоящему времени у больных этой группы, в том числе и результаты исследований «факторов проницаемости» у больных с возвратом ФСГС в трансплантате или у больных с рецидивом нефротического синдрома.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования: представлена подробная характеристика пациентов, детально описаны лабораторные методы и статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне проведенного исследования и высокой степени доказательности полученных автором результатов.

В третьей главе «Результаты» сообщается о высокой доле подоцитопатий среди гломерулярных заболеваний почек в настоящее время по данным нефрологического стационара. Показано, что за последние 5 лет отмечается увеличение числа больных с первичными подоцитопатиями в 1,4 раза. Представлены результаты определения различных предполагаемых факторов повреждения и их информативности в диагностике подоцитопатий и прогнозе ответа на терапию. Автором показано, что специфичным маркером БМИ являются антитела к гидролазе убиквитина (анти-UCH-L1 антитела), а стероид-резистентного ФСГС - анти-CD40 антитела и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа. Ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию можно прогнозировать при увеличении уровня анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови более 6,44 нг/мл, и при уровне анти-CD40 антител не более 9,85 нг/мл.

В четвертой главе «Обсуждение» приведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с результатами экспериментальных молекулярных исследований, на основании полученных результатов сформулированы гипотезы о возможных механизмах развития подоцитопатий. Обозначены направления для дальнейших исследований.

В заключении сформулированы основные результаты выполненного исследования.

Диссертационная работа представляет собой завершённое исследование. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам, статистически обоснованы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат изложен на 24 страницах машинописного текста, иллюстрирован 13 рисунками и 3 таблицами. В автореферате отражены основные разделы проведенной исследовательской работы, в том числе актуальность темы, степень разработанности темы, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, что позволяет полностью оценить содержание диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Среди достоинств диссертационного исследования следует отметить нестандартный подход с использованием различных методов диагностики, что позволило автору расширить взгляд на патогенез подоцитопатий, установить новые биомаркеры диагностики этих заболеваний. Кроме того, полученные результаты указывают на перспективу дальнейшего развития этой темы.

Существенных замечаний нет.

В плане дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Рекомендуете ли Вы определять антитела для дифференциальной диагностики подоцитопатий без проведения биопсии почки?
2. По каким критериям в исследования включались пациенты с IgA-нефропатией и МПГН.
3. Как Вы объясняете механизм действия анти-CD40 антител и антител к гидролазе убиквитина при БМИ и ФСГС, почему они имеют противоположную направленность при стероид-чувствительных и стероид-резистентных формах?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Цао Вэньцин на тему: «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению новых аспектов патогенеза подоцитопатий, как основы для улучшения диагностики этих заболеваний, имеющей существенное значение для специальности Нефрология, что 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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Цао Вэньцин заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.32 Нефрология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук (14.01.24 – трансплантология
и искусственные органы),
профессор кафедры нефрологии
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова
Минздрава России



Столяревич Екатерина Сергеевна

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1
Тел: 8 (495) 609-67-00,
e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н. Столяревич Екатерины Сергеевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

20.10.2022 г.