

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**, доктора медицинских наук (14.01.04 - Внутренние болезни), профессора, профессора кафедры внутренних болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Батюшина Михаила на диссертационную работу Бобылевой Ирины Андреевны на тему: «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**

В настоящее время в нефрологии все шире внедряется персонифицированный подход к выбору тактики ведения больных, основывающийся на результатах оценки их уникальных характеристик. В этой связи особую актуальность приобретает изучение индивидуальных особенностей больного, к которым помимо совокупности вариативных фенотипических признаков относятся его генетические маркеры, идентификация которых позволяет индивидуально оценивать вероятность развития заболевания почек, в частности, хронического гломерулонефрита (ХГН), прогнозировать его течение, эффективность лечения, риск развития осложнений.

Одним из наиболее распространенных морфологических вариантов ХГН и наиболее частой причиной нефротического синдрома (НС) у взрослых является мембранозная нефропатия (МН). Преобладает идиопатический вариант МН (ИМН), обусловленный образованием аутоантител к различным

структурным компонентам подоцитов – ключевых клеток, регулирующих проницаемость гломерулярного фильтра. У 80% пациентов с ИМН в системной циркуляции и/или в ткани почек выявляются антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R). На текущий момент известны не все ключевые аспекты запуска аутоиммунного механизма при данной патологии, и в меньшей степени изучена как раз генетическая детерминированность развития ИМН. Полагают, что генетически обусловленные конформационные изменения рецептора превращают его в аутоантигенную мишень, к которой при наличии определенного генотипа генов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) класса II вырабатываются специфические антитела к PLA2R. Однако работы данного направления пока единичны, выполнены они в отдельных этнических группах. В российской популяции пациентов такие исследования еще не проводились, что с учетом описанной выше важности внедрения в клиническую нефрологию пациент-ориентированного подхода к диагностике и лечению определяет актуальность диссертационной работы Бобылевой И.А.

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

Обоснованность научных положений диссертации, выносимых на защиту, определяется актуальностью выбранной темы, соответствующей основным трендам научных исследований в современной нефрологии; соответствием полученных результатов поставленным цели и задачам; согласованностью полученных данных с результатами уже имеющихся работ на соответствующую тему.

Детальное осмысление полученных результатов позволило сформулировать важные в теоретическом и практическом плане выводы, рекомендации, которые могут быть полезны при работе врачей с больными ИМН. Обоснованность выводов и рекомендаций диссертации также

подтверждается использованием автором в работе широко апробированных методов научного исследования для клинической медицины, современных методов статистики, апробацией результатов исследования на научно-практических форумах, где они получили поддержку и одобрение профессионального сообщества и научной общественности.

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

Диссертационная работа хорошо спланирована, выполнена на достаточной и репрезентативной выборке пациентов, автором корректно представлена методология исследования. Статистическая обработка данных была проведена с применением современных статистических методик и программ.

Результаты диссертационной работы Бобылевой И.А. расширяют знания о причинах развития ИМН. Впервые в российской популяции убедительно показана связь носительства аллелей и генотипов полиморфных маркеров *rs4664308* гена *PLA2R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1* и их комбинаций с развитием ИМН, оценены важные клинические параметры, отражающие клиническое течение заболевания. Показано бóльшая связь носительства генотипов риска с развитием, чем с исходами заболевания, что позволяет в дальнейшем сосредоточить дальнейший исследования на ключевых пусковых механизмах заболевания.

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

Диссертационная работа Бобылевой И.А. обладает научной значимостью, поскольку расширяет представления о механизмах развития ИМН, подтверждая генетическую детерминированность процесса образования аутоантител к главной антигенной мишени при данном заболевании - подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2.

Практическая значимость диссертационной работы, выполненной Бобылевой И.А., заключается в том, что убедительно показана ассоциация носительства аллелей и генотипов риска генов *PLA2R1 (rs4664308)* и *HLA-DQA1 (rs2187668)* с развитием ИМН, что может служить обоснованием целесообразности исследования данных генетических маркеров в ряде клинических ситуаций. В частности, при невозможности проведения пациенту пункционной биопсии почек данные генетические маркеры наряду с определением в сыворотке крови уровня антител к PLA2R могут помочь в дифференциальной диагностике МН с другими формами хронического гломерулонефрита. Возможно их исследование с целью дифференциальной диагностики первичной и вторичных форм МН у пациентов с отрицательными результатами исследования антител к PLA2R. Кроме того, клиничко-генетическое обследование с идентификацией изученных маркеров может иметь значение для прогнозирования течения ИМН и ответа на лечение, обоснования применения в группах повышенного генетического риска более длительной терапии и включения в схемы лечения, помимо традиционных иммуносупрессантов, препаратов, подавляющих выработку АТ к PLA2R.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа написана в традиционном стиле на 121 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 40 рисунками. Список литературы содержит 139 публикаций, в том числе 124 зарубежных и 15 отечественных.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации. Обзор литературы содержит анализ современных отечественных и зарубежных публикаций, освещены современные данные о МН, включая сведения по эпидемиологии, механизмах развития, роли антител к PLA2R, а

также представлены проведенные ранее генетические исследования при данной патологии. Глубокий анализ литературных источников по изучаемому вопросу свидетельствует о понимании диссертантом проблемы и лаконично приводит к обоснованию целей и задач исследования. В другой главе диссертации подробно и четко отражены материал и методы, описаны общая структура исследования, критерии включения/исключения, способы формирования исследуемых выборок, даны их краткие характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, основные направления исследования, отражены этические аспекты, методы статистической обработки материала. Использованные в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Результаты исследования нашли свое отражение в двух последующих главах, написанных четко, лаконично, наглядно иллюстрированных информативными таблицами и рисунками. В главе «Обсуждение результатов» проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования, проведено их сравнение с результатами других исследований, касающихся освещаемых вопросов. Обращает внимание четкость и логический подход к представлению и анализу полученных данных. Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Диссертационная работа Бобылевой И.А. представляет собой законченное исследование, содержащее научную новизну и перспективы дальнейшей разработки указанной темы.

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

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

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

По результатам диссертационной работы было опубликовано 5 статей, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 1 статью, включенную в базу данных Scopus.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Вместе с тем, имеется ряд вопросов, ответы на которые могут быть получены уже в ходе заседания диссертационного совета.

1. В работе показано, что у носителей генотипа A/A отмечено статистически значимое увеличение частоты суточной протеинурии более 4 г/сут, по сравнению с носителями аллеля G гена PLA2R1 (rs4664308). Какое на ваш взгляд объяснение с точки зрения патогенеза лежит в основе такого различия?

2. Как вы объясните тот факт, что более выраженная протеинурия и более длительные курсы иммуносупрессии в группе высокого генетического риска тем не менее не приводят к более высокой частоте нарушения функции почек у них.

### **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 – Нефрология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для нефрологии задача по выявлению генетических факторов, определяющих риск развития и особенности течения идиопатической мембранозной нефропатии.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов работа Бобылевой И.А. 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.

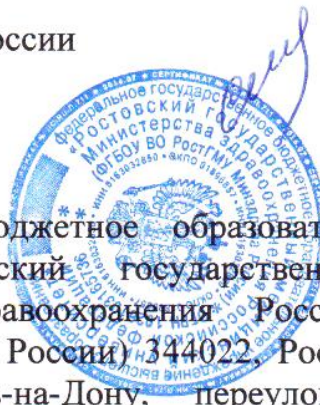
### Официальный оппонент

Профессор кафедры внутренних болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Батюшин Михаил Михайлович

07.09.2021 г.

Подпись Батюшина М.М. заверяю:  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
д.м.н., доцент



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. Тел.+7(863)285-32-13, e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru), веб-сайт: <http://rostgmu.ru>