

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

Кандидат Медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

На основании решения заседания 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).

Диссертация «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Цао Вэньцин, 1990 года рождения, гражданство КНР, окончила Волгоградский государственный медицинский университет в 2015 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 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.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1458/Ао от 23 мая 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Чеботарёва Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор 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).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология (14.01.29 Нефрология), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Научно-квалификационная работа Цао Вэньцин на тему «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология (14.01.29 Нефрология).

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости первичными подоцитопатиями, например, частота выявления фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) по данным биопсий почек за последние 10 лет увеличилась на 41%, приближаясь к диабетической нефропатии (Sim J.J., 2016, Hommos M.S., 2017). Первичные подоцитопатии – ФСГС, болезнь минимальных изменений (БМИ) и мембранозная нефропатия

(МН) относятся к группе первичных подоцитопатий и являются причиной тяжелого нефротического синдрома (НС). Доля ФСГС составляет от 15 до 35% в структуре морфологически подтвержденных гломерулопатий с протеинурией и НС (Haas M., 1997, Rivera F., 2004), а МН – от 3 до 15% всех морфологических типов гломерулонефрита (Тушина А.К., 2021). Растет вклад подоцитопатий в структуру терминальной хронической болезни почек (ХБП) и потребности в заместительной почечной терапии (Kitiyakara C., 2004). Патогенетические механизмы развития МН в настоящее время достаточно хорошо изучены (Ronco P., 2012, Liu W., 2019, Нохна Е., 2022), в то же время факторы, вызывающие повреждение подоцитов при БМИ и ФСГС, точно не установлены. Предполагают, что в патогенезе идиопатических (первичных) форм БМИ/ФСГС важную роль играют циркулирующие «факторы проницаемости» (ЦФП), которые вызывают повреждение подоцита и лежат в основе развития протеинурии (Savin V.J., 1996, Gallon L., 2012, Sharma M., 2015). В качестве наиболее вероятных кандидатов рассматривают цитокины (интерлейкин-17 (ИЛ-17), фактор некроза опухолей, интерлейкин-1бета и т.д.), растворимый рецептор урокиназы (suPAR), кардиотрофин-подобный белок-1 (CLCF-1), анти-CD40 антитела, антитела к гидролазе убиквитина 1 (анти-UCH-L1 антитела) (Wei C., 2008, Araya C., 2009, Shao X.S., 2009, Shimada M., 2011, Wei C., 2011, Delville M., 2014, Ford M.L., 2014, Savin V.J., 2015, Sharma M., 2015, Jamin A., 2018). Однако необходима дальнейшая оценка их значения как специфичных факторов повреждения подоцитов, а также возможности их применения в дифференциальной диагностике различных форм подоцитопатий, протекающих с НС.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Цао Вэньцин участвовала в разработке идеи, постановке и реализации научных задач (набор пациентов, забор биологических образцов, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, обсуждение результатов, формулировка выводов и основных положений,

выносимых на защиту). Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности результатов исследования основывается на результатах применения научно-методического подхода, обеспечивающего репрезентативность и достоверность данных, корректности методик исследования, а также применении современных методов статистической обработки и анализа.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в клинических условиях у больных с подоцитопатиями (ФСГС, БМИ и МН) проведена комплексная оценка одновременно нескольких белков-кандидатов факторов проницаемости, повреждающих подоцитов (suPAR, CLCF-1, анти-CD40 антитела и анти-UCH-L1 антитела) в сыворотке крови, ИЛ-17 в моче, а также в ткани почки (количество Treg клеток) больных ХГН. Выделены специфические маркеры отдельных вариантов подоцитопатий. Впервые показано, что наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике БМИ и дифференциальной диагностике этого заболевания от других форм нефропатий, в том числе ФСГС, обладают анти-UCH-L1 антитела сыворотки, а анти-CD40 антитела высокоинформативны в диагностике БМИ и ФСГС. Кроме того, у больных ФСГС подтверждено достоверное повышение suPAR в определенной группе (до иммуносупрессивной терапии).

Определена возможность использования изученных показателей в сыворотке крови и моче для прогнозирования эффективности терапии.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании полученных результатов определено значение нескольких факторов повреждения подоцитов, а именно suPAR, анти-UCH-L1 антител, анти-CD40 антител, ИЛ-17 и Treg клеток в патогенезе первичных подоцитопатий. Показано, что антитела к гидролазе убиквитина и анти-CD40 антитела обладают высокой информативностью в диагностике ряда подоцитопатий, определены концентрации антител в сыворотке крови,

позволяющие проводить дифференциальную диагностику. Определение уровня анти-CD-40 антител, анти-UCH-L1 антител и suPAR имеет практическое значение для дифференциальной диагностики первичных подоцитопатий, разграничения первичного и вторичного варианта ФСГС и прогнозирования ответа на терапию.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что в них представленная работа выполнена на современном методическом уровне.

Количество наблюдений, объем проведенных исследований, методы статистической обработки полученных данных достаточны для получения достоверных результатов. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Цао Вэньцзин на тему «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» внедрены в учебный процесс кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины по выбору Нефрология для студентов ИКМ и Международной школы «Медицины будущего» по направлению подготовки 3.1.32. Нефрология (14.01.29 Нефрология). Акт №79 от 24.05.2022г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Цао Вэньцзин на тему «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» внедрены в лечебный процесс нефрологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева

Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт №78 от 24.05.2022г.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» (исполнитель – Цао Вэньцзин).

Выписка из протокола № 12-22 очередного заседания Локального этического Комитета от 02.06.2022

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на тему «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология (14.01.29 Нефрология).

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

По результатам исследования автором опубликовано 7 работы, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые в базе данных Scopus:

- 1) Chebotareva N.V., Kuchieva A.M., Lee O.A., Roshchupkina C.V., Cao V. Experience of application of rituximab with resistant focal-segmental glomerulosclerosis in adults: a series of observations and a brief review of literature. */Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(2):52-59. (In Russ.) [/https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59](https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59) [scopus]

- 2) Chebotareva N.V., Vinogradov A.A., Gindis A.A., Bobkova I.N., Cao W., Lysenko L.V. The balance of proinflammatory cytokines and Treg cells in chronic glomerulonephritis // **Terapevticheskiy arkhiv.** - 2020. - Vol. 92. - N. 6. - P. 46-52. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000671[scopus]
- 3) Chebotareva N, Vinogradov A, Cao V, Gindis A, Berns A, Alentov I, Sergeev N. Serum levels of plasminogen activator urokinase receptor and cardiotrophin-like cytokine factor 1 in patients with nephrotic syndrome/ **Clinical Nephrology.** - 2021. - 97(2). - P. 103-110./DOI: 10.5414/cn110514 [Scopus]
- 4) Natalia Chebotareva, Anatoliy Vinogradov, Alla Gindis, Wenjing Cao. Interleukin-17 in urine and serum of patients with nephritis/ **International Journal of Rheumatic Diseases.** - 2020. - 23(5). - P. 706-706. /DOI: 10.1111/1756-185X.13844 [Scopus]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

- 1) N. Chebotareva, A. Vinogradov, V. Cao, A. Gindis, A. Berns, Serum levels of plasminogen activator urokinase receptor and cardiotrophin-like cytokine factor 1 in patients with nephrotic syndrome, **Kidney International Reports**, volume 6, issue 4, supplement, s196, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.478>
- 2) Natalia Chebotareva, Anatoliy Vinogradov, Wenjing Cao, Alla Gindis, Igor Alentov, Natalia Sergeeva. Serum levels of plasminogen activator urokinase receptor and cardiotrophin-like cytokine factor 1 in patients with nephrotic syndrome, **Nephrology Dialysis Transplantation**, Volume 36, Issue Supplement1, 2021, gfab092.0088, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab092.0088>
- 3) Natalia Chebotareva, Anatoliy Vinogradov, Wenjing Cao, MO234: Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCHL1) Antibody Production in Nephrotic Syndrome, **Nephrology Dialysis Transplantation**, Volume 37, Issue Supplement_3, May 2022. **59th ERA Congress, 19-22 May 2022: Congress Abstracts** gfac067.033, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac067.033>

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Цао Вэньцзин «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология (14.01.29 Нефрология).

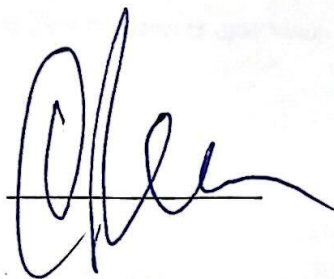
Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 31 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 12 от 21 июня 2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
Член-корр. РАН, заведующий кафедрой
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