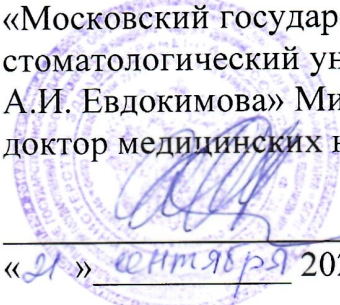


УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

  
Крихели Н.И.  
«21» сентября 2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертационной работы Бобылевой Ирины Андреевны на тему: «Генетические детерминанты развития мембранозной нефропатии», представленную к публикации и защите в диссертационном совете ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) по адресу: г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 - Нефрология.

#### Актуальность темы диссертационной работы

Прогрессирование хронических заболеваний почек с нарастанием почечной недостаточности вплоть до терминальной ее стадии, требующей заместительной почечной терапии, является одной из основных проблем в нефрологии. Идиопатическая мембранозная нефропатия (ИМН), будучи одной из наиболее частых причин нефротического синдрома (НС) у взрослого населения, характеризуется прогрессирующим течением заболевания и высокой частотой различных осложнений, что определяет научный интерес

диссертационной работы Бобылевой И.А., изучающей данную патологию. В основе патогенеза ИМН лежит выработка аутоантител к собственным подоцитарным антигенам с образованием иммунных комплексов, которые запускают патологический механизм, приводящий к повреждению подоцитов и развитию выраженной протеинурии. Примерно в 70% случаев в крови у больных ИМН выявляются циркулирующие антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R), однако, причины, приводящие к выработке данных антител, еще до конца не известны, поэтому их поиск является предметом детального изучения в нефрологии. Обсуждается генетическая детерминированность данных процессов, в частности, носительство полиморфных маркеров генов, отвечающих за особенности иммунного ответа (гены главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*) класса II) и конформационные изменения PLA2R. Именно данной проблеме посвящена диссертационная работа Бобылевой И.А. Актуальность исследования не вызывает сомнения, поскольку его результаты позволят выделить среди Российских пациентов группы с повышенным генетическим риском развития ИМН и индивидуализировать их ведение, что в целом поможет повысить эффективность лечения, отдалить развитие терминальной почечной недостаточности и уменьшить частоту осложнений НС у данной категории пациентов.

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

Диссертационная работа Бобылевой И.А. проведена с соблюдением всех основных требований к проведению исследований. Объем выборки группы исследования достаточен и позволяет на основании статистического анализа делать основанные выводы. Соблюдены этические принципы, с подписанием добровольного информированного согласия пациентов и одобрением локального независимого этического комитета на проведение исследования. В главе «Материалы и методы» четко изложены критерии

включения и невключения пациентов, методология и дизайн исследования. Все используемые методики обследования пациентов являются современными и достаточными для получения необходимой информации. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью современных методов и применением прикладных программ для получения статистически достоверных данных. Глубокий анализ литературных источников, сопоставление полученных результатов исследования с данными литературы позволили автору сформулировать обоснованные выводы, соответствующие поставленным целям и задачам диссертационного исследования. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, являются обоснованными и аргументированными.

#### **Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов**

Степень достоверности результатов подтверждена количеством наблюдений, комплексом проведенных современных методов исследования в т.ч. высокотехнологичных, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах, графиках и рисунках.

Впервые в отечественной работе показана связь носительства аллелей и генотипов риска полиморфных маркеров *PLA2R1 (rs4664308)* и *HLA-DQA1 (rs2187668)* с повышенным риском развития ИМН. Впервые в Российской популяции пациентов с ИМН продемонстрировано, что для достижения ремиссии у носителей аллелей и генотипов риска полиморфных маркеров *PLA2R1 (rs4664308)* и *HLA-DQA1 (rs2187668)* может потребоваться более длительная и агрессивная иммуносупрессивная терапия.

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

Научная ценность диссертационной работы Бобылевой И.А. заключается в расширении представлений о генетической детерминированности выработки аутоантител к подоцитарным антигенам, в частности, генетической детерминированности конформационных изменений в рецепторе PLA2R1, превращающих его в аутоантигенную мишень, к которой при наличии определенного генотипа гена HLA вырабатываются специфические антитела. Диссертационная работа Бобылевой И.А имеет практическую ценность, поскольку идентифицированные в ней генетические маркеры (носительство аллеля *A* и генотипа *A/A* полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1*, аллеля *A* и генотипа *A/A* полиморфного маркера *rs2187668* гена *HLA-DQA1*), ассоциированные с повышенным риском развития ИМН, ее высокой клинической и серологической активностью, могут иметь значение при прогнозировании течения ИМН и персонифицированном выборе терапии.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, изложение собственных результатов, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 121 странице, содержит 58 таблиц и 40 рисунков. Список литературы включает 139 источников, в том числе 124 зарубежных и 15 отечественных. Диссертация написана четко, лаконично, понятно, хорошим языком.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы и убедительно обосновывает тему исследования, сформулированные цели и задачи соответствуют полученным результатам исследования. Используемые в работе статистические методы анализа полученных данных позволили адекватно оценить и подтвердить значимость полученных результатов. В обзоре литературы полно отражены современные представления по изучаемой проблеме. В главе «Материалы и методы» подробно описаны дизайн исследования и методы диагностики и статистической обработки

данных. Результаты исследования нашли свое отражение в двух последующих главах, дающих логичное обоснование связей носительства аллелей и генотипов риска полиморфных маркеров *PLA2R1 (rs4664308)* и *HLA-DQA1 (rs2187668)*, а также их комбинации с высоким риском развития ИМН, особенностями клинического течения, ответом на терапию, их влияние на прогноз заболевания в целом. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и их обсуждений.

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

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

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

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 3 представлены в изданиях, включенных в утверждённый ВАК «Перечень периодических изданий», в том числе 1 статья представлена в международной базе данных Scopus. Опубликованные работы отражают основные положения диссертационной работы.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация 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 самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной нефрологии, – выявление групп риска развития идиопатической мембранозной нефропатии, а также плохого ответа на иммуносупрессивную терапию.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты исследования. Диссертационная работа 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.

**Отзыв составила:**

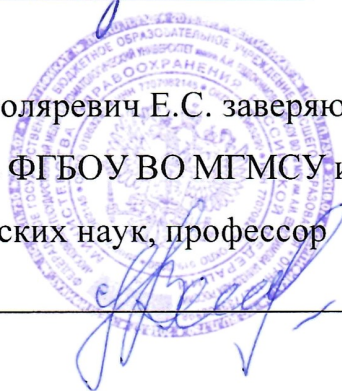
доктор медицинских наук (14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы, 14.03.02 – Патологическая анатомия), профессор кафедры нефрологии, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

*Стаж*

Столяревич Екатерина Сергеевна

Подпись д.м.н. Столяревич Е.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1

Тел.: +7 (495) 684-49-86

E-mail: mail@msmsu.ru