

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/137-2023

решение диссертационного совета от 12 сентября 2023 года № 15

О присуждении Щукиной Анне Александровне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции у больных сахарным диабетом», в виде рукописи по специальностям 3.1.32. Нефрология и 3.1.19. Эндокринология принята к защите 13 июня 2023 г., протокол № 10/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0867/Р от 18.07.2022г.)

Щукина Анна Александровна 1987 года рождения в 2010 году окончила ГОУ ВПО Московская государственная медицинская академия им. И.М.Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва по специальности «лечебное дело».

В 2019 году окончила очную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 года работает врачом - нефрологом ФГБУ «Главный клинический госпиталь имени Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации по настоящее время.

Диссертация «Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции у больных сахарным диабетом», по специальностям 3.1.32. Нефрология и 3.1.19. Эндокринология выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, Бобковая Ирина Николаевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, профессор кафедры;
- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Шестакова Марина Владимировна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт Диабета, директор.

Официальные оппоненты:

- Волгина Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры;

- Демидова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии лечебного факультета, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». г.Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Ватазиным Андреем Владимировичем – заведующим кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов и доктором медицинских наук, доцентом Старостиной Еленой Георгиевной – заведующей кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей указала, что диссертационная работа Щукиной А.А. «Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции у больных сахарным диабетом» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - повышение эффективности ранней диагностики и лечения хронической болезни почек у больных СД, что имеет существенное значение для нефрологии и эндокринологии. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени кандидата медицинских наук работах, в которых изложены основные научные результаты исследования, и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022

г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Щукина Анна Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.32. Нефрология, 3.1.19. Эндокринология.

По теме диссертации автором опубликовано 8 печатных работ, общим объемом 1,3 печатных листа из них 3 оригинальные научные статьи по результатам исследования в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 статья входит в издания, индексируемые в международных базах Scopus, Web of Science; 3 иные публикации и 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Викулова О.К., Зураева З.Т. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*, 2015;87(10):62-66. Doi: 10.17116/terarkh2015871062-66 [Scopus, Web of Science]; оригинальная, авторский вклад определяющий**
- 2. Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Клиническое значение определения экскреции с мочой нефрина и подоцина у больных сахарным диабетом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;(5) [Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета] оригинальная, авторский вклад определяющий**
- 3. Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. *Нефрология*. 2017;21(2):33-40 [Перечень рецензируемых научных изданий**

Сеченовского Университета] оригинальная, авторский вклад определяющий

На автореферат диссертации поступил отзыв от: кандидата медицинских наук, доцента кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва– Пашковой Евгении Юрьевны;

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области Нефрологии и Эндокринологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно поражение почек при сахарном диабете.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.32. Нефрология и 3.1.19. Эндокринология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 3.1.19. Эндокринология: Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, Токмакова Алла Юрьевна - доктор медицинских наук; Шамхалова Минара Шамхаловна - доктор медицинских наук, которые являются членами диссертационного совета Д 21.1.045.01 ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России» утвержденного приказом Рообнадзора № от 2260-2851 от 21.12.2009 г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по установлению роли подоцитов в развитии хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) и разработке метода ее ранней диагностики на основе выявления в моче маркеров подоцитарного повреждения.

Определено, что у больных СД повышена экскреция с мочой структурно-функциональных подоцитарных белков - нефрина, подоцина, миндина, факторов внутриклеточного стресса - белка теплового шока -27 и фиброангиогенеза -коллагена IV типа, TGF- β -1, VEGF; уровень этих мочевых биомаркеров прямо коррелирует с длительностью СД, выраженностью гипергликемии, артериальной гипертонии (АГ), а также с проявлениями ХБП (уровнем альбуминурии/протеинурии и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)).

Установлены пороговые значения нефрина $>7,18$ нг/ед Сг мочи и коллагена $>12,88$ нг/ед Сг мочи, достоверно указывающие на поражение почек. Показано, что почти у четверти (22%) пациентов с СД повышенная по сравнению со здоровыми лицами концентрация нефрина выявляется в отсутствии общепринятых признаков ХБП.

Доказана с достаточно высокой долей вероятности информативность показателей нефринурии и коллагенурии для ранней диагностики поражения почек у больных СД (соответственно специфичность и чувствительность нефрин 88,1% и 76,2%, коллаген IV типа 84,37 % и 89%).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

В клинических условиях в подтверждение экспериментальных данных показано, что достоверное повышение уровня в моче биомаркеров, отражающих повреждение подоцитов (нефрина, подоцина, миндина, белка теплового шока 27), предшествует клинически значимым альбуминурии и протеинурии.

Представлены доказательства взаимосвязи прогрессирующего подоцитарного повреждения и активации механизмов фиброангиогенеза в почке, характеризующихся повышенной экскрецией с мочой TGF- β 1, коллагена IV типа и VEGF.

Анализ корреляционных взаимодействий показал зависимость повышенной экскреции нефрина и подоцина от уровня гликемии (HbA1c%), длительности СД, тяжести и длительности артериальной гипертензии и дисфункции почек.

Выявлена группа риска раннего поражения почек у больных СД на основании определения повышенных по сравнению со здоровыми лицами концентраций нефрина и коллагена в моче.

Произведена оценка риска прогрессирования ХБП (нарастание альбуминурии/протеинурии и/или перехода ХБП в следующую стадию) в ближайшие 3 года у пациентов с персистирующим высоким уровнем в моче нефрина (более 7,18 нг/ ед Сг мочи) в комбинации с коллагеном (более 12,88 нг/ ед Сг мочи).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработан метод неинвазивной ранней диагностики и мониторинга ХБП у больных СД, который может быть применен для стационарного и амбулаторного звена, в том числе и с целью выявления лиц с показаниями к усилению нефропротективной терапии.

Полученные результаты внедрены в работу кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в лечебно-диагностический процесс отделения нефрологии Университетской клинической больницы № 3 клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева.

Полученные результаты могут быть использованы как в практическом здравоохранении для наиболее раннего выявления хронической диабетической болезни почек, так и в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений, обусловлена достаточным объемом выборки (74 пациента от 18 лет до 79 лет). Тщательно проанализированы клинические и лабораторные данные включенных в исследование пациентов: длительность сахарного диабета и характер сопутствующей патологии, уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты сыворотки и расчетом скорости клубочковой фильтрации; а также соотношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи. Применены специальные методы исследования (иммуноферментного анализа) для определения в моче целого ряда биомаркеров подоцитарного повреждения - нефрина, подоцина, миндина, БТШ-27, TGF β -1, VEGF, коллагена IV типа, что позволяет всесторонне оценить процесс подоцитарного повреждения.

Автор провел анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных, используя непараметрические методы статистики, одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ. Для оценки информативности мочевых биомаркеров в ранней диагностике ХБП и ее прогрессирования был использован ROC- анализ с оценкой площади под кривой.

Проведено сопоставление результатов данного исследования и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования от теоретического обоснования и практической реализации поставленных задач

до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику. Автором самостоятельно проведен поиск и отбор научной литературы по теме диссертации. Набор пациентов в исследование, обследование, наблюдение в течение 3 лет выполнялись лично Щукиной А.А. Автор овладел методикой иммуноферментного анализа с целью определения биомаркеров в моче. Ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов, проведение статистического анализа полученных результатов, обсуждение результатов исследования в научных публикациях и их внедрение в практику выполнены непосредственно автором.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппонент Волгина Галина Владимировна в рамках научной дискуссии задала вопрос о современных лекарственных препаратах, действующих на подоциты, на который Щукина А.А. дала исчерпывающий ответ, полностью удовлетворивший оппонента.

Оппонентом Демидовой Татьяной Юльевной были высказаны мелкие замечания, касающиеся технических вопросов, не имеющие принципиального характера.

На заседании 12 сентября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по определению спектра экскретируемых с мочой биомаркеров подоцитарной дисфункции для

использования с целью ранней диагностики поражения почек у больных СД, что имеет важное значение для специальностей 3.1.32. Нефрология и 3.1.19. Эндокринология, присудить Щукиной Анне Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (3 доктора наук по специальности 3.1.32. Нефрология, и 3 доктора наук по специальности 3.1.19. Эндокринология), из 24 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали:, за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета



Подзолков Валерий Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Брагина Анна Евгеньевна

«14» сентября 2023 года