

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2022 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Цао Вэньцзин на тему: «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32.Нефрология.

Актуальность темы выполненной работы

Представленная работа посвящена изучению механизмов формирования подоцитопатий - заболеваний почек, связанных с повреждением подоцитов. К первичным подоцитопатиям относят фокальный сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений (БМИ) и мембранозную нефропатию (МН). Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является одной из основных причин стероид-резистентного нефротического синдрома и в трети случаев приводит к развитию терминальной стадии хронической болезни почек; при БМИ сохраняется проблема стероид-зависимости и рецидивирования нефротического синдрома.

Патогенез первичного ФСГС и БМИ клубочков почек в настоящее время не известен, однако данные молекулярных исследований последних двух десятилетий позволяют предположить, что эти подоцитопатии развиваются вследствие повреждения подоцитов факторами, циркулирующими в крови, или структурно-функционального повреждения подоцитов.

Лишь у небольшого процента больных ФСГС удается достичь полной ремиссии заболевания, а у большинства больных БМИ отмечаются частые рецидивы болезни, требующие постоянной иммуносупрессивной терапии. В связи с этим уточнение механизмов развития этих заболеваний необходимо для более точной диагностики и разработки потенциально новых методов лечения. Тема выполненной работы является актуальной как с точки зрения расширения знаний о патогенезе подоцитопатий, так и совершенствования подходов к диагностике и повышения эффективности лечения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) «Торможение прогрессирования хронических заболеваний почек, предупреждение сердечно-сосудистых осложнений и социальная реабилитация больных» по направлению «Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек (иммунные, гемодинамические, коагуляционные)».

Новизна исследования и полученных результатов

В работе соискателя впервые проведена разносторонняя оценка различных звеньев иммунной системы и их влияния на механизмы развития подоцитопатий. В частности, продемонстрированы нарушения Т-клеточной

функции, а также активация В клеток с повышенной продукцией ими анти-подоцитарных антител. Впервые получены доказательства общих механизмов развития БМИ и стероид-чувствительной формы ФСГС, в то время как при стероид-резистентном ФСГС наблюдался другой характер изменений сывороточных биомаркеров. Впервые установлено повышение антител к гидролазе убиквитина-1 в заболевания, чувствительного к глюкокортикостероидам. Напротив, высокий уровень анти-CD40 антител и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) в сыворотке крови установлен у больных ФСГС, резистентных к иммуносупрессивной терапии. Разнонаправленное изменение уровня антител и различия в чувствительности к терапии позволяют автору предположить существование двух фенотипов первичного ФСГС.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Отсутствие в настоящее время четкого представления о механизмах развития подоцитопатий БМИ и ФСГС определяют значимость этого исследования для развития нефрологии. Автором установлена ассоциация нескольких факторов с повреждением подоцитов. Из них выделены наиболее перспективные для использования в клинической практике - рецептор активатора плазминогена урокиназного типа, антитела к гидролазе убиквитина-1 и анти-CD40 антитела, а также дисфункция Т-клеточного звена с повышением продукции интерлейкина-17. Также немаловажным с практической точки зрения является обоснование разделения первичного ФСГС на два подтипа, которые в клинической практике можно дифференцировать с помощью антител к гидролазе убиквитина-1 и анти-CD40 антител в сыворотке крови, различающихся по ответу на стероидную терапию. Определены уровни этих антител, позволяющие разделять первичный и вторичный вариант ФСГС, что также может быть использовано для выбора стратегий лечения у этих пациентов - иммуносупрессивой или нефропротективной терапии.

Личный вклад автора

Соискатель участвовала в разработке идеи, постановке и реализации научных задач, наборе пациентов с 2019 по 2021гг, отборе биологических образцов. Для оценки структуры гломерулопатий соискатель провела работу с архивным материалом клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М.Тареева с 2007 по 2021гг. После формирования базы данных выполнила необходимый статистический анализ, обобщила полученные результаты, сформулировала выводы и основные положения, выносимые на защиту. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы и предложенные автором практические рекомендации могут быть использованы при обследовании больных с нефротическим синдромом в специализированных нефрологических стационарах. Рекомендовано продолжить и развить данное направление в работе научных учреждений, занимающихся исследованиями в области нефрологии (ФГУ МНИИ Педиатрии и детской хирургии Росздрава, НЦЗД РАМН, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени им. акад.И.П.Павлова, МГУ им М.В. Ломоносова).

Материалы диссертации могут быть применены для создания учебно-методических пособий для обучения студентов лечебных факультетов медицинских институтов и слушателей системы послевузовского профессионального образования. Полученные результаты и выводы уже используются в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 - в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России/Перечнем Университета/международными базами данных (Scopus, Web of Science), 3 публикации - в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, обзор литературы, разделов материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 11 отечественных и 185 зарубежных источников. Диссертация содержит 29 рисунков и 27 таблиц, наглядно иллюстрирующих результаты исследования.

В главе «Введение» четко представлена актуальность темы исследования, указаны цель и задачи исследования, научная новизна, степень разработанности темы, положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлено современное состояние проблемы по изучению механизмов развития подоцитопатий. Особое внимание уделено подоцитопатиям с недостаточно изученным патогенезом - фокальному сегментарному гломерулосклерозу и болезни минимальных изменений. Рассмотрены различные факторы, которые могут прямо или опосредованно повреждать подоциты, детально проанализированы полученные ранее данные экспериментальных и клинических исследований. Обзор литературы обосновывает основные направления дальнейших исследований для изучения патогенеза подоцитопатий.

В главе «Материалы и методы исследования» приведены описания методов исследования пациентов – общеклинических и специальных методов, направленных на определение факторов повреждения подоцитов (иммуноферментный анализ крови и мочи, иммуногистохимический метод

исследования почечной ткани). Представлена характеристика групп пациентов с учетом морфологических изменений клубочков. Такое разделение обосновано, так как позволяет выявить различия по уровню исследуемых показателей/биомаркеров для дифференциальной диагностики между подоцитопатиями. Больные ФСГС и БМИ дополнительно разделены на подгруппы по ответу на терапию глюкокортикостероидами.

В разделе «Результаты собственного исследования» подробно отражены полученные данные исследования. В частности, у пациентов с подоцитопатиями, протекающими с протеинурией и нефротическим синдромом, в первую очередь, у пациентов с БМИ и ФСГС, выявлен дисбаланс Th17 клеток с гиперпродукцией интерлейкина 17 и уменьшением количества T-регуляторных клеток. Кроме того, у больных ФСГС показано увеличение уровня молекулярных факторов в циркуляции: растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа, антител к гидролазе убиквитина -1 и анти-CD40 антител. В то же время не было выявлено достоверного повышения кардиотрофин-подобного пептида, ожидаемого по данным предыдущих исследований у животных. Установлена возможность практического применения результатов для дифференциальной диагностики ФСГС и БМИ с другими вариантами гломерулопатий. Представлены данные по чувствительности и специфичности этих тестов для прогнозирования ответа на лечение.

На основании собственных результатов и данных литературы в главе «Обсуждение» рассмотрены различные механизмы, лежащие в основе повреждения подоцитов, и возможность применения полученных данных в нефрологической практике.

Выводы и рекомендации логично следуют из представленного анализа данных о содержании в сыворотке крови, моче и ткани почки маркеров повреждения подоцитов у пациентов с различными морфологическими вариантами гломерулярных заболеваний, являются достаточно обоснованными, соответствуют цели и задачам работы, а их

практическое значение не вызывает сомнений. Исследование является завершенным в отношении поставленных задач.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы является широкий подход к изучению патогенетических звеньев подоцитопатий, включающий изучение как клеточных, так и гуморальных факторов повреждения подоцитов, и сравнение полученных результатов у больных подоцитопатиями с другими формами гломерулонефрита. Такой подход обеспечил выявление основных маркеров, которые можно использовать в клинической практике для дифференциальной диагностики подоцитопатий и ответа на лечение. Автор использовал современные источники литературы и опирался на современные разработки в этой научной области. Существенных недостатков в содержании и оформлении диссертации не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Цао Вэньцзин 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 - уточнение механизмов развития подоцитопатий, протекающих с нефротическим синдромом для проведения дифференциальной диагностики и прогнозирования эффективности терапии, имеющей существенное значение для специальности 3.1.32 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

