

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 № 74.01-24/148-2022

решение диссертационного совета от 08 ноября 2022 года № 13

О присуждении Цао Вэньцзин, гражданке Китайской Народной Республики, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями», в виде рукописи по специальности 3.1.32. Нефрология принята к защите 07 октября 2022 г., протокол № 7/5 диссертационным советом ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0867 от 18.07.2022г.).

Цао Вэньцзин, 1990 года рождения, в 2015 году окончила ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград по специальности «лечебное дело».

С 2019 года обучается в очной аспирантуре при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями», по специальности 3.1.32. Нефрология 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).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, доцент Чеботарёва Наталья Викторовна, 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.

Официальные оппоненты:

- Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры
- Столяревич Екатерина Сергеевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Санкт-Петербург в своем заключении, подписанным доктором медицинских

наук профессором, Добронравовым Владимиром Александровичем – заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директором НИИ нефрологии научно-исследовательского центра указала, что 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 диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Цао Вэньцзин заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.32. Нефрология.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Соискатель имеет опубликованных 7 работ, общим объемом 1,0 печатных листа, в том числе 4 - в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 3 публикации - в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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 / **Therapeutic archive** –2020. –92(6). –P.46-52./DOI:10.26442/00403660.2020.06.000671

2. 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

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону – Батюшина Михаила Михайловича.

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.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Санкт-Петербург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по определению сывороточных факторов в патогенезе заболеваний с первичным повреждением подоцитарного аппарата почек – подоцитопатий (болезни

минимальных изменений (БМИ), фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и мембранозной нефропатии) и возможности прогнозирования с помощью этих факторов характера ответа на иммуносупрессивную терапию. Установлено значение рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), кардиотрофин-подобного фактора-1 (CLCF-1), анти-CD40 антител и антител к антигенам к убиквитин-С-концевой гидролазе L1 (анти-UCH-L1) у больных подоцитопатиями.

Доказано, что в патогенезе первичных подоцитопатий участвуют активированные Т- и В лимфоциты. У больных первичными подоцитопатиями выявлен дисбаланс Th-звена иммунитета с повышением Th17 и увеличением уровня экскреции ИЛ-17 с мочой и снижением количества Трег в ткани почки. Помимо Т-клеточной дисфункции у этих больных отмечается повышение продукции В клетками антител: анти-CD40 и анти-UCH-L1, повреждающих цитоскелет подоцитов и воздействующих на область прикрепления этих клеток к гломерулярной базальной мембране (ГБМ). В сыворотке крови больных первичным ФСГС отмечено достоверное повышение уровня suPAR, который снижает адгезию подоцитов к ГБМ.

Выявлено, что повышенный уровень анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови больных с нефротическим синдромом (НС) с высокой вероятностью указывает на наличие у пациента БМИ, тогда как анти-CD40 антитела могут повышаться у пациентов с БМИ и ФСГС, что отличает эти формы от других гломерулопатий.

Установлено, что высокий уровень анти-UCH-L1 в сыворотке крови позволяет прогнозировать стероид-чувствительную форму БМИ или ФСГС, а высокие значения анти-CD40 антител - стероид-резистентную форму ФСГС.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Применительно к проблеме диссертации результативно использованы современные методические подходы к обследованию нефрологических больных, включая специальные методы исследования факторов повреждения

подоцитарного аппарата почек, а также методы статистической обработки данных, такие как построение многофакторной логистической регрессионной модели и ROC-анализ с оценкой площади под кривой.

На основании морфологического исследования изучена частота выявления первичных подоцитопатий - БМИ, ФСГС и мембранозной нефропатии среди больных различными формами хронического гломерулонефрита с 2007 по 2021 годы, в том числе за последние 5 лет.

Выявлено значимое повышение уровня suPAR, CLCF-1, анти-CD40 антител и анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови больных подоцитопатиями (БМИ/ФСГС) по сравнению с другими формами гломерулонефрита. Уточнено их значение как факторов повреждения подоцитов конкретно при каждой из изученных форм подоцитопатий в сравнении с другими гломерулопатиями.

Оценено количество Т регуляторных клеток в ткани почек и уровень ИЛ-17 в моче больных различными морфологическими формами гломерулопатий и подтверждено нарушение Т-клеточного баланса у больных подоцитопатиями.

Установлено, что ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию при БМИ и ФСГС можно прогнозировать, определяя уровни анти-CD40 и анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови этих больных.

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

Полученные результаты используются в клинической практике отделения нефрологии УКБ №3 клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий при изучении дисциплины по выбору Нефрология для студентов ИКМ и Международной школы «Медицины будущего» по направлению подготовки Нефрология кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института

клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, а также используются в работе нефрологического отделения УКБ №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Согласно результатам проведенного исследования установлено, что определение уровня suPAR, анти-CD40 антител и анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови у больных с НС может применяться в клинической практике для диагностики первичных подоцитопатий – ФСГС/БМИ и их дифференциальной диагностики от других гломерулопатий.

С помощью ROC-анализа рассчитан уровень анти-CD40 и анти-UCH-L1 антител, который может использоваться для более точной диагностики ФСГС/БМИ, и для прогнозирования ответа на терапию глюкокортикостероидами.

Другим научным достижением, которое свидетельствует о новизне и значимости полученных результатов, является обоснование существования двух форм первичного ФСГС, которые различаются по патогенезу и ответу на терапию. Первая форма ФСГС характеризуется более высоким уровнем анти-UCH-L1 антител, более низким уровнем анти-CD40 антител и высокой чувствительностью к глюкокортикостероидам. Напротив, при второй форме ФСГС со стероид-резистентным НС уровень анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови достоверно ниже, а анти-CD40 антител выше, чем при стероид-чувствительной форме НС.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Результаты получены при использовании современных специальных методов исследования (иммуноферментного анализа и иммуногистохимического исследования биоптатов почки) у больных ХГН для определения наиболее значимых биомаркеров повреждения подоцитов.

Теория построена на основании результатов детального анализа данных литературы по теме исследования, при этом рассмотрены различные гипотезы патогенеза, которые выдвигались, начиная с 90-х годов.

Идея базируется на изучении и анализе теоретических и практических предпосылок, полученных в ходе международных и отечественных исследований, которые свидетельствуют в пользу существования циркулирующих в сыворотке крови больных специфических факторов, повреждающих подоциты.

Использованы различные подходы к изучению факторов циркулирующих в крови и экспрессирующихся в ткани почки, а также различные методы статистической обработки данных. Объем исследования достаточен для формирования сформулированного заключения.

Проведено сопоставление результатов, полученных автором, и данных литературы по изучаемой проблематике. Установлено, что многие результаты, полученные автором в клинических условиях у больных подоцитопатиями, с высокой степенью достоверности подтверждают данные проведенных ранее экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор разработала дизайн и программу исследования, принимала участие в обследовании и ведении 106 пациентов с различными гломерулопатиями, которым были выполнены биопсии почки, самостоятельно проанализировала данные архивных материалов нефрологического отделения – 422 истории болезни с 2007 по 2021 годы для оценки частоты выявления различных морфологических вариантов гломерулонефрита. Все полученные данные статистически обработаны и проанализированы лично автором. Диссертантом сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в отечественных и международных докладах и научных публикациях.

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 оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Цао Вэньцзин дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения: в том числе о практической значимости полученных результатов.

На заседании 08 ноября диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи - уточнение роли сывороточных, тканевых и мочевых факторов повреждения подоцитов для оптимизации вопросов дифференциального диагноза, прогнозирования течения и результатов лечения первичных подоцитопатий, что имеет важное значение для специальности 3.1.32. Нефрология, присудить Цао Вэньцзин ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 4 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя
диссертационного совета

Волчкова Елена Васильевна

Ученый секретарь
диссертационного совета

Брагина Анна Евгеньевна

«10» ноября 2022 года

