

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.004
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 10 ноября 2022г., протокол №29

О присуждении Гречухиной Катерине Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов» по специальностям 3.1.18 Внутренние болезни, 3.1.6 Онкология и лучевая терапия (медицинские науки) в виде рукописи принята к защите 06.10.2022г., протокол №26, диссертационным советом ПДС 0300.004 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.; приказ Ректора №335 от 28 мая 2019 года).

Соискатель Гречухина Катерина Сергеевна 1993 года рождения, в 2017 году с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова) по специальности «Лечебное дело». С сентября 2017 г. по август 2018 г. обучалась в ординатуре по специальности «Онкология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, далее с сентября 2018 по сентябрь 2019 завершила обучение в ординатуре по специальности «Онкология» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ).

С октября 2019 г. по сентябрь 2022 г. обучалась в аспирантуре на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова по программе подготовки научно-педагогических кадров.

С октября 2019 г. по сентябрь 2022 г. обучалась в аспирантуре на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова по программе подготовки научно-педагогических кадров.

С сентября 2019 г. по сентябрь 2022 г. работала в должности младшего научного сотрудника и врача-онколога в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, с сентября 2022 г. работает заведующей химиотерапевтическим отделением филиала ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ – Центра амбулаторной онкологической помощи.

Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

- Чеботарева Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова;

- Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Официальные оппоненты:

- Прокопенко Елена Ивановна, гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.00.27 – Хирургия, 14.00.41 – Трансплантология и искусственные органы), профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»,

- Титов Константин Сергеевич, гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология), доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы,

- Батюшин Михаил Михайлович, гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.00.05 – Внутренние болезни), профессор кафедры внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,

дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Scopus», 1 - в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных «Перечнем РУДН» и «Перечнем ВАК». Общий объем публикаций 2,5 п.л., авторский вклад 100%.

Наиболее значимые публикации:

1. Чеботарева, Н. В. Клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов / Н. В. Чеботарева, К. С. Гречухина, Л. Г. Жукова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 6. – С. 661–666.
2. Гречухина, К. С. Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами / К. С. Гречухина, Н. В. Чеботарева, Т. Н. Краснова // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 6. – С. 93–98.
3. Чеботарева, Н. В. Факторы, уменьшающие нефротоксичность анти-VEGF противоопухолевых препаратов / Н. В. Чеботарева, К. С. Гречухина, Л. Г. Жукова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31. – № 1. – С. 56–61.
4. Chebotareva, N. Early biomarkers of nephrotoxicity associated with the use of anti-VEGF drugs / N. Chebotareva, K. Grechukhina., V. McDonnell [et al.] // Biomedical Reports. – 2022. – Vol. 16. – № 6. – P. 1–10.
5. Гречухина, К. С. NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: наблюдательное исследование / К. С. Гречухина, Н. В. Чеботарева, Л. Г. Жукова [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 119–124.
6. Гречухина, К. С. Ранние биомаркеры нефротоксичности анти-VEGF противоопухолевых препаратов / К. С. Гречухина, Н. В. Чеботарева, Л. Г. Жукова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 6. – С. 725–730.

В работах (1) и (2) продемонстрирован анализ клинико-лабораторных признаков развития нефротоксичности у пациентов, получающих терапию антиангиогенными препаратами. В работах (3) и (4) рассмотрен многофакторный анализ и построена логистическая регрессионная модель с целью определения благоприятных и неблагоприятных факторов развития нарушения функции почек. В работе (6) представлены результаты изучения мочевых биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина как ранних показателей нефротоксичности терапии антиангиогенными препаратами. В работе (5) продемонстрированы клинические и

лабораторные признаки (в т.ч. биомаркеры), прогнозирующие развитие нефротоксичности цисплатина.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

- Гордеевой Ольги Олеговны, гражданки РФ, кандидата медицинских наук (14.01.12 – Онкология), заведующей дневным стационаром, врача-онколога ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России,

- Ветчинниковой Ольги Николаевны, гражданки РФ, доктора медицинских наук (14.00.27 – Хирургия; 14.00.41 – Трансплантология и искусственные органы), доцента, старшего научного сотрудника хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,

- Филоненко Дарьи Александровны, гражданки РФ, кандидата медицинских наук (14.01.12 – Онкология), заведующей дневным стационаром по онкологическому профилю, врача-онколога ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» ДЗМ.

В отзывах отмечается актуальность проведенного исследования, его научная новизна и практическая значимость полученных результатов, отмечено, что научная работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне и соответствует требованиям, предъявленным к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обоснование выбора официальных оппонентов диссертационным советом

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Прокопенко Елена Ивановна является крупным специалистом в области нефрологии. В частности, в сфере ее научных интересов находится вопрос тромботической микроангиопатии, лежащей в основе поражения почек при многих видах патологий, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Прокопенко, Е. И. Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: причины, клинические особенности и исходы / Е. И. Прокопенко, Е. О. Щербакова, Р. О. Кантария [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 3. – С. 177–186.

2. Прокопенко, Е. И. Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: что скрывается за морфологической картиной? Обзор литературы / Е. И. Прокопенко // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 404–418.

3. Прокопенко, Е. И. Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью: жизнеспасаящая терапия экулизумабом / Е. И. Прокопенко, И. Г. Никольская, Д. В. Пензева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 213–220.

Титов Константин Сергеевич ведущий специалист в сфере лекарственного лечения злокачественных опухолей, имеет большой опыт применения противоопухолевой терапии, которая в большинстве случаев сопровождается развитием нежелательных явлений, в том числе, поражения почек. В качестве основного аспекта диссертационной работы автор обозначает нефротоксичность противоопухолевых препаратов.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Титов, К. С. Новые подходы к адьювантной терапии злокачественных опухолей / К. С. Титов, А. В. Красноручский, А. М. Казаков [и др.] // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19. – № 3. – С. 174-182.

2. Титов, К. С. Влияние стволовых клеток опухоли на прогноз при локализованной меланоме кожи / К. С. Титов, А. М. Казаков, А. М. Барышникова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2020. – № 5. – С. 535-539.

3. Титов, К. С. Роль новой изоформы ALK в диагностике и таргетной терапии меланомы кожи / К. С. Титов, А. А. Маркин, А. М. Казаков [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – № 4. – С. 33-41.

Батюшин Михаил Михайлович является экспертом в интерстициальных заболеваниях почек, в том числе, лекарственных. Имеет большой опыт в лечении

токсического поражения почек, чему уделено большое внимание в теме диссертационной работы.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Кобалава, Ж. Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования хронограф / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, М. М. Батюшин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 2. – С. 91-101.

2. Гасанов, М. З. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической болезнью почек: прогностический потенциал эндотелина-1 / М. З. Гасанов, М. Г. Панченко, М. М. Батюшин [и др.] // Клиническая нефрология. – 2021. – № 4. – С. 8-15.

3. Баяндурова, К. М. Оценка взаимосвязи уровня VCAM-1 крови и клинко-морфологических характеристик хронического гломерулонефрита / К. М. Баяндурова, М. М. Батюшин, И. В. Сарвилина [и др.] // Нефрология. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С.64-70.

Обоснование введения дополнительных членов диссертационного совета

В связи с защитой диссертации по двум специальностям (3.1.18 Внутренние болезни, 3.1.6. Онкология и лучевая терапия) для проведения разовой защиты введены в качестве членов совета с правом решающего голоса:

- Андрешкина Ирина Ивановна, гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология), профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, заместитель главного внештатного специалиста-онколога ДЗМ;

- Глебовская Валерия Владимировна, гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия), старший научный сотрудник, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России;

- Жуков Николай Владимирович, гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.01.21 – Гематология и переливание крови), профессор, заведующий отделом междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- предложены новые биомаркеры, позволяющие предсказать развитие нефротоксичности у пациентов, получающих терапию цисплатином или антиангиогенными противоопухолевыми препаратами;

– установлены клинические и лабораторные факторы риска нарушения функции почек через 8 недель терапии цисплатином или антиангиогенными противоопухолевыми препаратами.

- обоснован ведущий патогенетический механизм ухудшения почечной функции – тромботическая микроангиопатия при лечении анти-VEGF препаратами и возможность прогнозирования его тяжести на основании определения соответствующих маркеров гипоксии и ишемического повреждения почек

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– рассмотрен ключевой механизм нарушения функции почек на фоне применения антиангиогенных препаратов в виде эндотелиальной дисфункции, приводящей к активации тромботической микроангиопатии, микротромбообразованию и ишемии ткани почек (клубочков и канальцев);

- установлена высокая информативность биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина для прогнозирования нефротоксичности цисплатина и анти-VEGF препаратов на ранних этапах лечения;

- выявлены независимые клинические и лабораторные факторы риска нефротоксичности: отсутствие коррекции артериального давления, исходное снижение скорости клубочковой фильтрации и гиперкоагуляция.

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

- полученные результаты используются в клинической практике ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ;

- основные положения диссертации представлены в материалах лекций и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры внутренних болезней МГУ им. М.В. Ломоносова;

- определение биомаркеров может быть использовано для выделения группы высокого риска нефротоксичности для тщательного наблюдения и коррекции терапии;

- отсутствие коррекции артериального давления и исходное снижение скорости клубочковой фильтрации являются независимыми факторами риска нефротоксичности;

- пациентам, получающим терапии антиангиогенными препаратами с признаками гиперкоагуляции, предложено назначение антикоагулянтной терапии

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными исследованиями или клиническими случаями по теме диссертации.;

- исследование выполнено в формате проспективного открытого клинического исследования с включением достаточного количества клинического материала (100 пациентов, 500 образцов мочи);

- результаты иммуноферментного анализа получены на сертифицированном оборудовании и с применением реактивов, валидированных для теста мочи;

- использованы современные методы статистической обработки материала;

- установлено совпадение концепции автора, сформулированной на основании полученных результатов, с общей тенденцией, прослеживаемой в основных работах, опубликованных по теме диссертации в мировой литературе.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в выполнении всех этапов научной работы. Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Разработал концепцию и дизайн исследования для решения поставленных вопросов. Создание базы данных, обработка первичной медицинской документации и статистический анализ данных с оценкой результатов исследования и других данных, указанных в диссертации, проведены лично Гречухиной К.С. Автором подготовлены материалы публикации.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Гречухиной Екатерины Сергеевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая содержит новое решение актуальной научной задачи по раннему выявлению и прогнозированию почечного повреждения у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином или антиангиогенными препаратами, с помощью мочевых биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина.

По актуальности темы, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости результатов выводов и рекомендаций диссертационная работа Гречухиной Екатерины Сергеевны соответствует критериям п. 2.2. II раздела Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019, протокол №12.

На заседании от 10.11.2022г. диссертационный совет принял решение присудить Гречухиной Катерине Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.6. Онкология и лучевая терапия.

Заключение диссертационного совета подготовлено экспертной комиссией в составе: д.м.н., доцент Ефремовцева М.А., д.м.н., профессор Козловская Н.Л., д.м.н., профессор Моисеев С.В.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.1.18. Внутренние болезни, 3 доктора наук по специальности 3.1.6. Онкология и лучевая терапия, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3, проголосовали: «за» – 20, «против» – 0, недействительных бюллетеней – 0.

10.11.2022 г.

Председательствующий: председатель
диссертационного совета ПДС 0300.004,
д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Кобалава Ж.Д.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004
к.м.н., доцент



Шаваров А.А.