

"УТВЕРЖДАЮ"

Декан факультета
фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН
Ткачук В.А.



2022г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова) на основании решения, принятого на совместном заседании кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и научного отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Диссертация «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов» выполнена на базе кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Гречухина Катерина Сергеевна 1993 года рождения, гражданка России, в 2017г. окончила с отличием факультет фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «лечебное дело».

С 2017г. по 2019г. обучалась в ординатуре по специальности «онкология» на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический клинический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

С 2019г. по настоящее время обучается в аспирантуре МГУ имени М.В. Ломоносова по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению «клиническая медицина», соответствующему научным специальностям «внутренние болезни» и «онкология», по которым подготовлена диссертация.

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан в 2022 году в МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

Чеботарева Наталья Викторовна - д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»;

Жукова Людмила Григорьевна – д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова 11.12.2019г., протокол №7.

Введение второй специальности утверждено на заседании Ученого совета факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова 11.12.2019г., протокол №7.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа соискателя Гречухиной Катерины Сергеевны на тему «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов является законченным самостоятельным исследованием, выполненным на уровне требований современной науки, и соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

правительства РФ № 842 ред. от 11.09.2021, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Личное участие соискателя в получении результатов,
изложенных в диссертации**

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 полученные результаты к публикации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена как проспективное открытое клиническое исследование, проведение которого было одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ на заседании от 17.02.2020 (протокол №2/2020). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

При проверке первичной документации установлено, что диссертация оформлена в соответствии с фактическими данными и содержит результаты, соответствующие полученному и хранящемуся у соискателя первичному материалу.

Новизна результатов проведенных исследований

Впервые продемонстрирована возможность использования биомаркеров нефротоксичности при проведении химиотерапии цисплатином и анти-VEGF препаратами, которые могут свидетельствовать о почечном повреждении до нарастания уровня креатинина и снижения рСКФ. Впервые показано, что повышение NGAL и KIM-1 в моче уже через неделю от начала терапии свидетельствует о нефротоксичности цисплатина и анти-VEGF препаратов и

могут быть использованы в клинической практике как ранние биомаркеры почечного повреждения. Нарастающий уровень нефрина в моче отражает подоцитарное повреждение, а HIF-1 α – прогрессирующую ишемию паренхимы почки при применении анти-VEGF препаратов. Впервые в исследовании продемонстрированы корреляции маркеров повреждения почек с лабораторными признаками микроангиопатического гемолиза (МАГ) – снижением гемоглобина, числа тромбоцитов, а также повышение шистоцитов и уровня ЛДГ, которые становятся статистически значимыми на 8 неделе лечения. Однако процессы МАГ и почечного повреждения при лечении анти-VEGF препаратами могут мониторироваться с помощью изученных биомаркеров, начиная с 1-2 недели терапии. Практическая значимость проведенных исследований.

Выявление ранних маркеров повреждения почек, а также оценка факторов риска повреждения почек имеет высокую актуальность и может позволить не только снизить риск развития нефротоксичности, но и улучшить результаты лечения злокачественных опухолей. Полученные результаты позволяют сформировать группу риска среди пациентов, получающих терапию цисплатином или анти-VEGF препаратами, наблюдение за такими пациентами должно осуществляться при помощи регулярного определения СКФ по формулам CKD-EPI или MDRD. Также обращают на себя внимание полученные данные об эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике анти-VEGF-ассоциированной нефротоксичности.

Ценность научных работ соискателя

Продemonстрирована высокая информативность биомаркеров в моче для прогнозирования нефротоксичности цисплатина и анти-VEGF препаратов уже на ранних этапах лечения, что позволит использовать данные биомаркеры в клинической практике и сформировать группу высокого риска для более тщательного наблюдения с целью своевременной коррекции терапии. Установлены независимые клинические и лабораторные факторы риска нефротоксичности при применении анти-VEGF препаратов и цисплатина.

Показано, что особый акцент в группах высокого риска необходимо делать на контроле артериального давления, мониторинговании и коррекции коагуляционных нарушений.

Соответствие пунктам паспорта научной специальности

Диссертация, выполненная Гречухиной Катериной Сергеевной, соответствует паспорту специальности 3.1.18 – «Внутренние болезни», а именно п.2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований». Также соответствует паспорту специальности 3.1.6. – «Онкология и лучевая терапия», п.5: «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ (из которых 1 – обзор литературы), из них – 1 в медицинском журнале, рекомендованных ВАК РФ; 4 в журналах, входящих в международную базу данных Scopus. Все работы прошли двойное слепое рецензирование перед публикацией, что свидетельствует об их высокой научной ценности.

Также предоставлена справка о принятии к публикации научной работы в журнале, входящем в международную базу данных Scopus. Статья будет выпущена к моменту защиты диссертации.

В опубликованных научных работах изложены основные результаты диссертационного исследования. Тематика периодических изданий, в которых опубликованы работы, отражает обе специальности, по которым выполнена диссертация: 3.1.18. (14.01.04) – «Внутренние болезни», 3.1.6. (14.01.12) – «Онкология».

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Гречухиной Катерины Сергеевны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. (14.01.04) – «Внутренние болезни», 3.1.6. – «Онкология и лучевая терапия» (14.01.12 – «Онкология»).

Заключение принято на совместном заседании кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, научного отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

12.05.2022г., протокол № 5 .

Заместитель декана по науке
факультета фундаментальной медицины
ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,
к.м.н., доцент



Гайфуллин Н.М.