

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.04 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 05.06.2023 г. №06

О присуждении Некрасовой Людмиле Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Ассоциация полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19» по специальностям 3.3.8. – клиническая лабораторная диагностика и 1.5.4. – биохимия принята к защите 04.04.2023 г. протокол № 03 диссертационным советом 21.2.058.04 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №105/нк от 11.04.2012 года), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Некрасова Людмила Андреевна, 1981 года рождения, окончила Новосибирский государственный университет, факультет естественных наук, по специальности «Биология».

С 2022 года и по настоящее время работает по совместительству научным сотрудником отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Для подготовки диссертации

прикреплена к кафедре многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» с 01 ноября 2022 года.

Диссертация выполнена в отделе клинической лабораторной диагностики обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Научные руководители:

Самоходская Лариса Михайловна - кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделом клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

Семина Екатерина Владимировна - доктор биологических наук, заместитель руководителя по развитию и проектной деятельности Образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Официальные оппоненты:

Попова Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Филипенко Максим Леонидович - доктор биологических наук, заведующий лабораторией фармакогеномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской Академии наук – дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанным главным научным сотрудником отдела изучения биохимических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, доктором биологических наук, профессором Метельской Викторией Алексеевной и заведующей клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, кандидатом биологических наук Литинской Ольгой Анатольевной, указала что диссертационная работа Некрасовой Людмилы Андреевны «Ассоциация полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – поиск дифференциально-диагностических критериев оценки и прогнозирования тяжести течения COVID-19. Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.8. – клиническая лабораторная диагностика и 1.5.4. – биохимия.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы по теме диссертации, в том числе 3 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, 2 работы представлены в материалах научно-практических конференций и съездов. Публикации посвящены поиску факторов риска тяжести заболевания, вызываемого вирусом SARS-Cov-2, выявлению исходных предикторов тяжести поражения легких при COVID-19. Постановка экспериментальных исследований, интерпретация, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 1,09 печатных листов и содержит 80% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 98,28%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Некрасова Л.А. Возможность использования показателей клинического анализа крови в оценке воспалительного статуса пациентов с COVID-19 / Л.А. Некрасова, М. Джайн, Н.С. Губенко, А.А. Будко, Л.М. Самоходская, Я.А. Орлова, А.А. Камалов // Клиническая практика. - 2022. - Т. 13. - №1. - С. 14-21.

2. Некрасова Л.А. Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий / Л.А. Некрасова, О.Ю. Нестерова, Л.М. Самоходская, Е.В. Семина, А.А. Камалов // Кардиологический вестник. - 2022. - Т. 17. - №3. - С. 29-38.

3. Nekrasova L.A. The association of PLAUR genotype and soluble suPAR serum level with COVID-19 -related lung damage severity / L.A. Nekrasova, A.A. Shmakova, L.M. Samokhodskaya et al. // International Journal of Molecular Sciences. - 2022. - Vol. 23, N. 24.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Царенко Сергея Васильевича – профессора, доктора медицинских наук, директора Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России);

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что в работе автором решена важная проблема идентификации генотипа, позволяющего прогнозировать определенный вариант течения заболевания. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

Королева Максима Александровича – доктора медицинских наук, руководителя Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»;

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

Кудлая Дмитрия Анатольевича – член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России;

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что разработанная автором методика прогнозирования тяжести течения заболевания COVID-19 открывает новые перспективы в персонализации лечебно-диагностического процесса. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Попова Елена Николаевна и доктор

биологических наук Филипенко Максим Леонидович – ведущие специалисты в области патогенеза COVID-19, пульмонологии, молекулярно-генетической диагностики, известные своими работами, по тематике представленной к защите диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

идентифицирован полиморфный вариант rs2302524 гена *PLAUR*, кодирующего рецептор урокиназного активатора плазминогена, как полиморфизм, достоверно связанный с легким поражением легких по результатам компьютерной томографии у пациентов с диагностированным COVID-19;

определен уровень растворимой формы белка uPAR, продукта гена *PLAUR*, в сыворотке крови как независимый показатель, высокий уровень которого достоверно ассоциирован с тяжелым поражением легких, обусловленным SARS-CoV-2;

проведена оценка прогностической значимости уровня растворимой формы uPAR в сравнении с широко используемыми факторами биохимического и коагулологического анализа крови;

построена интегральная модель, определяющая гетерозиготный генотип TC полиморфного варианта rs2302524 гена *PLAUR* как независимый предиктор легкого поражения легких у пациентов с COVID-19; определяющая высокие уровни растворимого uPAR, С-реактивного белка и фибриногена как независимые предикторы тяжелого поражения легких у пациентов с COVID-19.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

раскрыта прямая взаимосвязь индивидуальных генетических особенностей пациентов и степени поражения легких у пациентов с COVID-19;

построена интегральная модель, позволяющая дополнительно к биохимическим и гемостатическим показателям посредством анализа молекулярно-генетических критериев прогнозировать тяжесть поражения легких при COVID-19.

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

предложено принимать во внимание и использовать для определения наилучшей терапевтической стратегии ассоциацию гетерозиготного генотипа варианта гена *PLAUR* rs2302524 с меньшим повреждением легких как предиктор благоприятного развития заболевания, вызванного SARS-CoV-2;

предложено использовать в качестве предикторов тяжелого течения COVID-19 высокие уровни растворимого uPAR в крови;

материалы диссертации внедрены в процесс обучения студентов Факультета фундаментальной медицины МГУ в рамках курса «Микробиология, вирусология и иммунология».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

достоверность полученных результатов исследований определяется достаточным (репрезентативным) объемом выборки пациентов, качеством исследований, проведенных современными методами клинической лабораторной диагностики;

достоверность результатов подтверждена методами статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам, статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы R (версия 4.2.1).

научная работа основывается на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с

опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах.

Личный вклад соискателя состоит в постановке экспериментальных исследований, получении всех видов изображений, систематизации, обработке и интерпретации всех полученных данных, анализе результатов. Подготовка статей к публикации, написание диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Полученные результаты полностью отражены в 4 печатных работах, из которых 3 входят в перечень рецензируемых ВАК научных журналов и изданий. Материалы диссертации представлены лично автором на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения — 2022: Молодые ученые — медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины. SIMS — 2022: Samara International Medical Science» (Самара, 2022), II Российской конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины» (Новосибирск, 2022).

Диссертация Некрасовой Людмилы Андреевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 05 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Некрасовой Людмиле Андреевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика, 3 докторов наук по специальности 1.5.4 - биохимия, участвовавших в заседании, из 23 человек входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 доктора наук по специальности 1.5.4 - биохимия, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Гендлин Геннадий Ефимович

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Гордеев Иван Геннадьевич
07.06.2023г.