

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3
тел: (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

15.05.2023 № 01/01-417

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
академик РАН, д.м.н., профессор
Драпкина Оксана Михайловна



«15» мая 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Некрасовой Людмилы Андреевны на тему «Ассоциация полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19», представленную в диссертационный совет Д 21.2.058.04 при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика, 1.5.4 – биохимия

Актуальность темы исследования

Пандемия коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), продолжается уже 3 года, и по состоянию на конец 2022 года было зарегистрировано более 700 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19. Определение факторов, ассоциированных с тяжестью заболевания при COVID-19, которое сопровождается поражением легких, сердечно-сосудистой системы и

системы свертывания крови, актуально в аспекте ранней стратификации пациентов, выбора оптимальной тактики лечения, улучшения результатов лечения пациентов и снижения нагрузки на систему здравоохранения.

В последнее время появились данные о том, что наряду с факторами ускоренного тромбообразования и воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 существенную роль может играть и наследственная предрасположенность к определенному варианту течения этого заболевания. Имеются данные о том, что полиморфные варианты генов, участвующих в формировании эндотелиальной дисфункции, коррелируют с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и атеротромбоз. Очевидно, что гены, обеспечивающие функционирование компонентов системы фибринолиза и регуляцию сосудистого тонуса, могут оказаться перспективными мишенями для изучения механизмов развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Таким образом, диссертационная работа Некрасовой Л.А., посвященная изучению ассоциации полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией и тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19, является востребованным исследованием, а ее актуальность не вызывает сомнения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова и в рамках государственного задания «Разработка методов диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах развития болезни».

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа, выполненная Некрасовой Л. А., представляет собой самостоятельное научное исследование и характеризуется высокой степенью новизны. Автором впервые изучен характер распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, у пациентов с различной тяжестью поражения легких, обусловленного COVID-19.

В результате идентифицирован полиморфный вариант rs2302524 гена *PLAUR*, кодирующего рецептор урокиназного активатора плазминогена; доказано, что этот полиморфизм связан с менее тяжелым поражением легких у пациентов с диагностированным COVID-19, оцениваемым на основании данных компьютерной томографии.

В работе определен уровень в сыворотке крови растворимой формы белка uPAR, продукта гена *PLAUR*, как показатель, высокое содержание которого достоверно ассоциировано с более тяжелым поражением легких, вызванным SARS-CoV-2. Принципиально новыми являются данные по оценке прогностической значимости уровня растворимой формы uPAR в сравнении с широко используемыми факторами биохимического и коагулологического анализа крови. Установлено, что по прогностической способности уровень uPAR в сыворотке крови уступает концентрации С-реактивного белка, но сопоставим с уровнями фибриногена и D-димера.

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

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость результатов диссертационной работы Некрасовой Л.А. для науки и практики заключается в расшифровке ряда генетически-обусловленных механизмов нарушения системы фибринолиза и развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в работе раскрыта прямая взаимосвязь индивидуальных генетических особенностей пациентов и степени поражения легких у пациентов с COVID-19.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что автором 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. Автором также предложено использовать в качестве предикторов тяжелого течения COVID-19 высокие уровни растворимого uPAR в крови, что также способствует выбору оптимальной тактики лечения и улучшению результатов лечения пациентов. Кроме того, предложенная интегральная модель позволяет дополнительно к биохимическим и гемостатическим показателям посредством анализа молекулярно-генетических критериев прогнозировать тяжесть поражения легких при COVID-19, что также имеет большое практическое значение.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в постановке экспериментальных исследований, получении всех видов изображений, систематизации, обработке и интерпретации всех полученных данных, анализе результатов. Автор лично принимал участие в апробации результатов настоящего исследования 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).

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Полученные результаты и выводы по оценке характера течения COVID-19 и прогнозирования тяжести заболевания, а также предложенная интегральная модель могут быть использованы в научно-исследовательских и образовательных учреждениях и в практической работе врачей терапевтического профиля.

Результаты диссертационного исследования внедрены в процесс обучения студентов Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова в рамках курса «Микробиология, вирусология и иммунология».

Печатные работы

По теме настоящей диссертации автором опубликовано четыре статьи, включая три статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертационная работа Л.А. Некрасовой «Ассоциация полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата медицинских наук Самоходской Ларисы Михайловны и доктора биологических наук Семиной Екатерины Владимировны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – поиска дифференциально-диагностических критериев оценки и прогнозирования тяжести течения COVID-19, имеющей существенное значение для клинической лабораторной диагностики и понимания биохимических аспектов развития COVID-19.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы включает 192 источника: 19 отечественных и 173 иностранных; диссертация хорошо иллюстрирована 11 таблицами и 18 рисунками.

Во введении автор четко обозначает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования. Обзор литературы посвящен анализу литературных данных, касающихся функций и компонентов фибринолитической системы крови, эндотелиальной дисфункции и вазодилататорам. Обзор написан квалифицированно

и свидетельствует о знании автором исследуемой проблемы и смежных областей науки.

Глава «Материалы и методы» отражает высокий методический уровень диссертации, в ней подробно и грамотно описан материал исследования, дается детальная клиническая характеристика пациентов, изложены использованные автором молекулярно-генетические и биохимические методы, современные методы статистического анализа.

Глава «Результаты» разделена на подразделы, в которых представлены результаты отдельных этапов работы. Сами результаты изложены четко, хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами и активно обсуждаются автором во главе «Обсуждение».

Результаты исследования получены на достаточном объеме клинического и экспериментального материала, поэтому их достоверность не вызывает сомнений. Заключение, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели, задачам и полученным результатам. Диссертация написана хорошим научным языком.

Таким образом, диссертационная работа Некрасовой Л. А. является законченным трудом, в которой достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Название диссертации полностью соответствует ее содержанию.

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертации нет. Единичные опечатки и стилистические ошибки легко устранимы, не препятствуют восприятию текста и не влияют на общую положительную оценку работы.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, включая полученные результаты, основные положения и выводы, и оформлен в соответствии с установленными требованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Некрасовой Людмилы Андреевны «Ассоциация полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также по объему и уровню

проведенного исследования полностью соответствует требованиям пункта 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Некрасова Л.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.8. – клиническая лабораторная диагностика и 1.5.4. – биохимия.

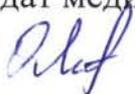
Отзыв был обсужден и одобрен на совместном заседании отдела изучения биохимических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, протокол №3 от 27 апреля 2023 года.

Главный научный сотрудник отдела изучения биохимических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, доктор биологических наук, профессор



Метельская Виктория Алексеевна

Заведующая клиничко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Литинская Ольга Анатольевна

28 апреля 2023 года

Подпись д.б.н., профессора Метельской В.А. и к.м.н. Литинской О.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук



Поддубская Елена Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)
101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. Телефон: +7 (495) 623-86-36. Адрес электронной почты: gnicpm@gnicpm.ru. Сайт: <https://gnicpm.ru>