

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом терапевтической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Платоновой Надежды Михайловны на диссертационную работу Дудиной Маргариты Андреевны на тему «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Дудиной М.А. посвящена решению проблемы персонализированного подхода к выбору метода лечения в дебюте болезни Грейвса и поиску мишеней для разработки иммулотропной терапии заболевания. В последние несколько лет изменился характер течения болезни Грейвса. Отмечается выраженное ускорение манифестации заболевания у людей с отягощенным семейным анамнезом по аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, резкое снижение количества пациентов с ремиссией тиреотоксикоза и ее продолжительностью на фоне консервативной терапии, увеличение частоты встречаемости тяжелых форм патологии. В течение последнего десятилетия активно ведется изучение иммунопатогенеза болезни Грейвса и поиск потенциальных мишеней для разработки иммулотропной терапии заболевания. Однако в России крупномасштабных исследований, комплексно оценивающих состояние иммунной системы у пациентов с данным заболеванием, не проводилось. Важно отметить, что изучение особенностей состояния иммунной системы у пациентов с болезнью Грейвса, как в дебюте заболевания, так и в динамике после консервативного, оперативного и радионуклидного лечения позволяет выявить иммунологические биомаркеры заболевания, на основании комплексной оценки которых становится возможным разработка современной иммулотропной терапии заболевания.

Также важно отметить, что данные, позволяющие оценить взаимосвязь показателей тиреоидного статуса с ключевыми иммунопатогенетическими маркерами развития болезни Грейвса и рецидива заболевания крайне малочисленны. Единственным иммунологическим маркером прогнозирования рецидива и эффективности лечения у пациентов с болезнью Грейвса является титр антител к рТТГ, использование и интерпретация которого в клинической практике имеет ряд недостатков, в связи с широкой биологической активностью и различной номенклатурой антител к рТТГ. В связи с чем, в настоящее время представляется актуальным не только поиск иммунологических маркеров прогрессирования аутоиммунного процесса при болезни Грейвса, но и определение дополнительных иммунологических критериев, на основании которых можно было бы разработать иммулотропный подход к лечению заболевания.

Таким образом, тема диссертационной работы Дудиной М.А., посвященная разработке персонализированного подхода к выбору метода лечения у пациентов с болезнью Грейвса актуальна и имеет большую практическую значимость для дальнейшей разработки иммулотропной терапии заболевания.

### **Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций**

Научная новизна диссертационной работы Дудиной М.А. связана с впервые выполненным в России комплексным сравнительным клинико-иммунологическим исследованием фенотипического состава, функциональной активности и внутриклеточного метаболизма клеток иммунной системы в зависимости от функционального состояния органа-мишени, и уровня локализации патологического процесса в исходе радикальных методов лечения болезни Грейвса. Выявленные существенные изменения в фенотипическом составе лимфоцитов, генерации АФК и внутриклеточной активности ферментов нейтрофилов свидетельствуют о выраженной дисрегуляции всей

системы иммунитета, не зависят от компенсации гипертиреоза и титра антител к рТТГ.

Диссертантом установлены иммунологические механизмы поддержания аутоиммунного процесса, основные клиничко-иммунологические маркеры рецидивирующего течения заболевания и прогнозирования исходов различных методов лечения.

Доказаны иммуномодулирующие эффекты длительной консервативной терапии тиамазолом на систему адаптивного иммунитета, впервые выявлены дефектные субпопуляции Treg ( $CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}$ ) и В-клеток ( $CD19^+$ ) у пациентов с болезнью Грейвса после консервативного, оперативного и радионуклидного лечения

Впервые установлены изменения в генерации АФК в нейтрофилах крови с существенным увеличением суммарной продукции первичных и вторичных кислородных радикалов при длительном медикаментозном эутиреозе у пациентов с болезнью Грейвса, что демонстрирует ведущую роль данных молекул в иммунопатогенезе рецидива и убедительно доказывает концепцию о наличии самостоятельного вектора иммунных нарушений – системной интенсификации образования АФК, независимо от функционального состояния органа-мишени.

На основе комплексных иммунологических методов исследования представлены новые доказательства в механизмах системного аутоиммунного процесса с адаптивными изменениями интратиреоидной системы иммунитета. Впервые дана сравнительная характеристика фенотипического состава лимфоцитов периферической крови и органа-мишени, и доказано снижение содержания и функции Treg.

Научная идея недостаточной активации Treg при эутиреоидном состоянии у пациентов с болезнью Грейвса существенно дополняет иммунопатогенетические аспекты первичного дефекта в системе иммунитета и раскрывает перспективы для разработки таргетной терапии заболевания.

Работу отличает тщательный анализ результатов, разработанные иммунологические коэффициенты прогнозирования эффективности различных методов лечения рекомендованы к использованию у пациентов с болезнью Грейвса.

### **Практическая значимость исследования**

Практическая значимость полученных результатов обусловлена тем, что на их основе сформулированы положения и практические рекомендации, позволяющие не только рекомендовать их к внедрению в клиническую практику для использования в работе эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, радиологов с целью персонализации подходов и повышению эффективности лечения при болезни Грейвса, но и наметить потенциальные мишени для последующей разработки иммулотропной терапии заболевания.

Разработанные автором патенты на изобретение РФ, - «Способ прогнозирования развития рецидива при медикаментозном лечении болезни Грейвса»; «Способ прогнозирования радиойодтерапии болезни Грейвса»; «Способ персонализированного подхода к выбору метода лечения болезни Грейвса» создают возможность для развития иммулотропного подхода к выбору метода лечения у пациентов с болезнью Грейвса.

### **Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждается сопоставлением полученных результатов с мировыми фундаментальными и клиническими данными по проблеме иммунопатогенетических подходов в ведении пациентов с болезнью Грейвса. Автором диссертационного исследования использовался комплексный подход для разработки персонализированного подхода к выбору метода лечения в дебюте болезни Грейвса и определения мишеней иммулотропной терапии заболевания. Разработанная модель прогноза эффективности

длительной консервативной терапии, оперативного и радионуклидного лечения у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса основана на расчете соотношения основных патологических субпопуляций Т- и В-клеток, которые участвуют в механизмах прогрессирования аутоиммунного процесса при болезни Грейвса: активированные В-лимфоциты ( $CD19^+CD23^+$ ) и регуляторные Т-клетки ( $CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}$ ), что существенно повышает научную обоснованность сформулированных рекомендаций. Следует отметить, что разработанная модель прогноза эффективности различных методов лечения у пациентов с болезнью Грейвса в дебюте заболевания обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (100%).

Автор на достаточном материале (180 пациентов с болезнью Грейвса) всесторонне исследовал изучаемую проблему, всесторонне сопоставил с современными данными в этой области, что обуславливает достоверность полученных результатов. Высокая степень обоснованности и достоверности полученных научных данных подтверждается применением современных клинических, гормональных и иммунологических методов исследований, а также используемыми методами статистического анализа. Результаты получены на основании статистически значимых расчетов, уровень значимости принят при  $p < 0,05$ .

Задачи сформулированы корректно, соответствуют цели работы, предусматривают применение различных методов, в том числе специальных (хеми- и билюминесцентных) и позволяют достичь поставленной цели.

Научные положения и выводы сформулированы четко и в полной мере отражают результаты, полученные в исследовании. Практические рекомендации и теоретическая значимость работы логически обоснованы, базируются на основных положениях, выносимых на защиту и имеют важное значение, как для практического здравоохранения, так и для науки.

Приведенные в рассматриваемой работе научные положения соответствуют паспорту специальности по которой защищается докторская диссертация.

Обоснованность научных положений диссертационной работы подтверждается публикациями основных результатов работы в журналах перечня ВАК РФ, большая часть из которых представлена в международной базе цитирования Scopus, а также успешным внедрением результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам ординатуры, аспирантуры, циклов института последипломного образования специальности «Эндокринология» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, где включены в курс лекций и практических занятий (акты внедрения от 3 марта 2022 г. и от 6 мая 2022 г.), а также КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск (акт внедрения от 18 мая 2022 г.).

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация представляет собой завершённое научное исследование, изложена в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, пяти глав собственных исследований и обсуждения их результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка используемой литературы.

Введение диссертационной работы демонстрирует актуальность проведенного исследования для науки и клинической практики, четко поставлены цель, задачи и положения, выносимые на защиту; представлена теоретическая и практическая значимость работы, приведены данные о публикациях и апробации.

В первой главе представлен обзор литературы по изучаемой проблеме, где подробно приведен современный анализ иммунопатогенетических аспектов болезни Грейвса, описаны нерешенные фундаментальные вопросы рецидивирующего течения заболевания. В обзоре очень полно изложено состояние проблемы по апробации современных генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с болезнью Грейвса, обоснована

методология исследования, с учетом существующих ограничений для разработки иммуностропной терапии заболевания. Обзор литературы демонстрирует всесторонний и исчерпывающий анализ исследуемой проблемы, проведенный автором.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Дизайн исследования оформлен грамотно и понятно. Подробно описаны иммунологические и специальные методики хеми- и биоллюминесценции, используемые в диссертации.

В третьей главе приводятся собственные результаты исследования по изучению особенностей иммунологических показателей у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса. Выявлены особенности иммунологических показателей в зависимости от уровня антител к ТПО у пациентов с болезнью Грейвса в дебюте заболевания. Подробно изложены взаимосвязи показателей тиреоидного статуса с иммунологическими маркерами, а также показателями продукции АФК и внутриклеточной активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ нейтрофилов. Полученные результаты расширяют представления об иммунопатогенезе заболевания.

В четвертой главе представлены результаты исследования по изучению иммуномодулирующих влияний консервативной терапии тиамазолом на клиничко-иммунологические показатели при болезни Грейвса. Полно освещены и проанализированы субпопуляции Т-клеток, уровень продукции АФК у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза и установлены иммуномодулирующие влияния тиамазола на систему адаптивного иммунитета. Представлены результаты изучения уровня продукции АФК и активности внутриклеточных ферментов нейтрофилов у пациентов с компенсированным и некомпенсированным гипертиреозом, впервые установлена их роль в механизмах рецидива при консервативной терапии тиамазолом.

В пятой главе представлены результаты исследования, по сравнительной оценке, фенотипического состава Т- и В-клеток периферической крови и ткани

щитовидной железы, а также функциональной активности и метаболизма клеток иммунной системы у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после оперативного лечения. Впервые установлены особенности количественного состава Treg, Th-клеток и В-лимфоцитов периферической крови и ткани щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса после оперативного лечения.

В шестой главе приводятся результаты исследования иммунологических показателей у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения. Выявлены субпопуляции Treg, Th-клеток и В-лимфоцитов, количественный дефект которых определяется у пациентов с болезнью Грейвса, как исходно, перед РЙТ, так и через 6 месяцев после радионуклидного лечения. Установлено иммуносупрессивное воздействие радионуклидного лечения на отдельные фракции Treg, Th-клеток и В-лимфоцитов у пациентов с болезнью Грейвса через 6 месяцев после радионуклидного лечения. Разработан способ прогнозирования эффективности радионуклидного лечения у пациентов с болезнью Грейвса, основанный на определении процентного числа активированных Th-клеток ( $CD3^+CD4^+CD25^+$ ) и В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ) крови, с последующим расчетом коэффициента Т-хелперной регуляции (ТХР), что позволяет оптимизировать протокол и исключает необходимость повторного курса РЙТ.

Разработанный способ персонализированного подхода к выбору метода лечения в дебюте болезни Грейвса подробно описан, использованы современные данные статистической обработки, глава представлена четко, понятно и представляет особенную практическую ценность. Представляется важным, что впервые разработанный коэффициент В-клеточной регуляции учитывает основные субпопуляции Т- и В-клеток, участвующих в прогрессировании аутоиммунного процесса при болезни Грейвса, и позволяет реализовать персонализированный алгоритм в выборе метода лечения в дебюте заболевания.



В главах по результатам собственных исследований автор детально и доступным языком излагает и обсуждает полученные результаты, обосновывает выводы диссертационной работы.

В заключительной главе представлен суммирующий анализ полученных результатов, с учетом последних мировых научных достижений по изучаемой проблеме, а также в разрезе их научной новизны, практической значимости и ценности для науки в аспекте дальнейших исследований для разработки иммуностропной терапии болезни Грейвса.

Диссертация изложена на 338 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 43 таблицами. Список литературы включает 33 российских и 340 зарубежных источников. Приведенный список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.8.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата диссертации Дудиной М.А. соответствует основным сформулированным положениям диссертационного исследования. Автореферат диссертации Дудиной М.А. иллюстрирован таблицами и рисунками, содержит корректно оформленный список научных статей, опубликованных по теме работы, и полностью отражает основное содержание диссертации.

#### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет. Вопросы, возникшие при оппонировании диссертации:

1) С учетом уже существующих и новых полученных данных, с Вашей точки зрения, какие особенности иммунопатогенеза заболевания имеют пациенты с болезнью Грейвса без эндокринной офтальмопатии и могут ли выделенные Вами потенциальные мишени для разработки иммуностропной

терапии заболевания рассматриваться, и для лечения пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией?

2) В работе показаны иммуномодулирующие эффекты консервативной терапии тиамазолом у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза. С Вашей точки зрения, каковы возможные механизмы формирования рецидива и спонтанной ремиссии у этих групп пациентов?

### **Заключение**

Диссертационная работа Дудиной М.А. выполнена на актуальную тему, результаты обладают научной новизной, выводы и рекомендации значимы для развития эндокринологии

Таким образом, диссертационная работа Дудиной Маргариты Андреевны «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение.

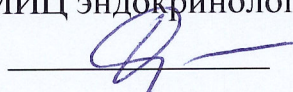
По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Дудиной Маргариты Андреевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от

20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415), а ее автор Дудина Маргарита Андреевна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19.Эндокринология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (3.1.19.),  
профессор, заведующий отделом  
терапевтической эндокринологии  
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

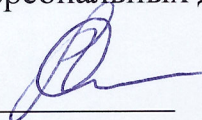
Минздрава России



Платонова Надежда Михайловна

Согласна на обработку моих персональных данных

«04» апреля 2023 г.



Платонова Надежда Михайловна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Платоновой Н.М. заверяю

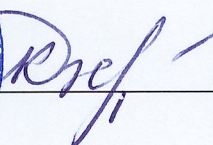
Ученый секретарь

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

«04» апреля 2023 г.



Дзеранова Л.К.

**Контактная информация:**

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

Тел.: +7(495) 500-00-90

e-mail: [nmic.endo@endocrincenter.ru](mailto:nmic.endo@endocrincenter.ru)

Web-сайт: <https://www.endocrincentr.ru>