

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.06

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 ноября 2023г., № 3

О присуждении Дудиной Маргарите Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности»** по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 25 июля 2023 г., протокол № 3-б диссертационным советом 21.3.054.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, № 1269/нк от 15.06.2023 г.

Соискатель Дудина Маргарита Андреевна, 1985 года рождения, в 2008 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». По окончании медицинского ВУЗа (с 2008 г. по 2010 г.) обучалась в клинической ординатуре по специальности «Эндокринология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения

Российской Федерации. С 2010 г. по 2013 г. обучалась в клинической аспирантуре на кафедре внутренних болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Эндокринология».

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Особенности иммуноэндокринных взаимодействий при акромегалии» защищена в диссертационном совете Д 208.071.05 на базе Российской медицинской академии последипломного образования (ныне РМАНПО) в 2013 году (решение Диссертационного совета от 17 октября 2013 года № 11, диплом кандидата наук от 09 декабря 2013 года ДКН № 195821).

Диссертация «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности» выполнена на кафедре госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

С 1 сентября 2021 г. и по настоящее время Дудина М.А. является доцентом кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

- Догадин Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Гринева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, директор Института эндокринологии;

– **Платонова Надежда Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующий отделом терапевтической эндокринологии;

– **Фадеев Валентин Викторович**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном д.м.н., Волковой А.Р., профессором кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и утвержденным д.м.н., профессором Полушиным Ю.С., проректором по научной работе, указала, что диссертация Дудиной М.А. является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема, а именно разработан способ персонифицированного подхода к выбору метода лечения в дебюте болезни Грейвса и идентифицированы потенциальные мишени для иммуотропной терапии заболевания, имеющая существенное значение для медицины.

По теме диссертации опубликованы 53 научные работы, из них 11 статей в научных журналах и изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 9 публикаций в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus.

Получен патент РФ «Способ прогнозирования развития рецидива при медикаментозном лечении болезни Грейвса» (№ 2778614, приоритет изобретения 01 декабря 2021 г., зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 22 августа 2022 г.). Получены патенты РФ «Способ прогнозирования радиойодтерапии болезни Грейвса» (№ 2791390, приоритет изобретения 15 апреля 2022 г., зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 07 марта 2023 г.) и «Способ персонифицированного подхода к выбору метода лечения болезни Грейвса» (№ 2794815, приоритет изобретения 26 августа 2022 г., зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 25 апреля 2023 г.).

Список работ Дудиной М.А., опубликованных в научных изданиях, отнесенных к категориям К–1 и К–2 из Перечня рецензируемых научных изданий (рекомендация ВАК от 26 октября 2022 года):

1. Клинико-иммунологические показатели и их взаимосвязь с тиреоидным статусом у больных болезнью Грейвса в зависимости от уровня аутоантител к тиреопероксидазе / А.А. Савченко, С.А. Догадин, М.А. Дудина, В.П. Мацынина // Проблемы эндокринологии. – 2016. – 62. – №1. – С.4-9. – К–1.
2. Активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса / С.А. Догадин, М.А. Дудина, А.А. Савченко, И.И. Гвоздев, В.А. Маньковский // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – №1. – С. 4-8. – К–1.
3. Влияние хелперных и регуляторных Т-клеток на фенотипический состав В-лимфоцитов крови и щитовидной железы при болезни Грейвса / А.А. Савченко, М.А. Дудина, А.Г. Борисов, С.А. Догадин, И.В. Кудрявцев, А.В. Мошев, В.А. Маньковский // Медицинская иммунология. – 2018. – Т.20. – №3. – С. 431-438. – К–1.
4. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови при болезни Грейвса / М.А. Дудина, А.А. Савченко, С.А. Догадин, И.И. Гвоздев // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т.66. – №2. – С. 33-41. – К–1.

5. Состояние иммунитета при болезни Грейвса / Д.В. Фомина, М.А. Дудина, С.А. Догадин // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – №3. – С. 131-140. – К–2.
6. Морфологические особенности фолликулов щитовидной железы и состав интраатиреоидных лимфоцитов при болезни Грейвса / М.А. Дудина, А.А. Савченко, Н.Н. Медведева, Г.К. Ковалева, Е.Л. Жуков, В.А. Маньковский, С.А. Догадин // Морфологические ведомости. – 2021. – Т. 29. – №2. – С. 556-559. – К–2.
7. Фенотипический состав Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса при консервативной терапии тиамазолом / М.А. Дудина, С.А. Догадин, А.А. Савченко, В.Д. Беленюк // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т.67. – №7. – С.11-21. – К–1.
8. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофилов крови у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от компенсации гипертиреоза / М.А. Дудина, С.А. Догадин, А.А. Савченко, И.И. Гвоздев // Клиническая и экспериментальная тиреологика. – 2022. – Т. 18. – №1. – С. 4-14. – К–1.
9. Дудина М.А. Хемилюминесцентная активность нейтрофилов у пациентов с болезнью Грейвса в исходе 2-недельной отмены тиамазола / М.А. Дудина, Д.В. Фомина, С.А. Догадин, А.А. Савченко, И.И. Гвоздев // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т.11. – №3. – С. 7-14;8/1.60 с. ИФ – 0,410.
10. Уровень оксидативного стресса и энзиматическая активность нейтрофилов крови у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от компенсации гипертиреоза / М.А. Дудина, С.А. Догадин, А.А. Савченко, И.И. Гвоздев // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18. – №4. – С. 411-414. – К–2.
11. Changes in the T and B lymphocyte subset profiles upon treatment of patients with Graves' disease with radioactive iodine / А.А. Савченко, М.А. Дудина., С.А. Догадин, А.Г. Борисов, И.В. Кудрявцев, Д.В. Фомина, В.Д. Беленюк // Медицинская иммунология = Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya immunologiya. – 2022. – Т. 24. – №5. – С. 1007-1016. – К–1.

12. Уровень регуляторных Т-лимфоцитов и В-клеток у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии / М.А. Дудина, С.А. Догадин, А.А. Савченко, В.Д. Беленюк, В.А. Маньковский, А.Г. Борисов // Доктор. Ру. – 2023. – Т.22. – №4. – С.65-71. – К-2.

13. Дудина М.А. Особенности субпопуляционного состава регуляторных Т-клеток крови и уровень экспрессии CD25 у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения / М.А. Дудина, А.А. Савченко, С.А. Догадин, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк // Проблемы Эндокринологии. – 2023. – Т.69. – №3. – С.11-19. – К-1.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Суплотовой Л.А., заведующего курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Саприной Т.В., заведующего эндокринологической клиникой ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Серебряковой О.В., заведующего кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

4. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора РАН Климонтова В.В., заместителя руководителя по научной работе НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН».

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими

публикации в сфере эндокринологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлены иммунологические механизмы поддержания аутоиммунного процесса, основные клинико-иммунологические маркеры рецидивирующего течения заболевания и прогнозирования исходов различных методов лечения;
- доказаны иммуномодулирующие эффекты длительной консервативной терапии тиамазолом на систему адаптивного иммунитета;
- 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 дана сравнительная характеристика фенотипического состава лимфоцитов периферической крови и органа-мишени, и доказано снижение содержания и функции Treg;
- решена научная задача в определении потенциальных мишеней иммуотропной терапии и выделены три дефектные субпопуляции лимфоцитов крови, низкий уровень которых установлен как исходно, так и через 6 месяцев после оперативного и радионуклидного лечения, определение которых существенно дополняет модель дефекта регуляторной функции иммунной системы при болезни Грейвса;
- решена научно-практическая проблема лечебной тактики и прогнозирования исходов различных методов лечения в дебюте болезни Грейвса.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что:

- раскрыты иммуотиреоидные механизмы рецидива и дисрегуляции иммунной системы при болезни Грейвса;

- выявлены закономерности в изменении фенотипического состава Т-лимфоцитов периферической крови на фоне консервативного лечения свидетельствующие об иммуномодулирующих эффектах длительной терапии тиамазолом на систему адаптивного иммунитета при болезни Грейвса;
- установлены потенциальные маркеры иммунологической ремиссии заболевания при консервативной терапии тиамазолом и мишени для таргетной терапии регуляторного дефекта иммунной системы;
- впервые установленные закономерности синтеза активных форм кислорода у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от компенсации гипертиреоза существенно дополняют иммунопатогенетическую концепцию адаптации нейтрофилов к системным изменениям тиреоидного статуса при консервативном лечении заболевания;
- определен вектор патогенетического лечения болезни Грейвса;
- разработан способ раннего прогнозирования рецидива при консервативном лечении тиамазолом у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса, основанный на определении процентного числа активированных В1-лимфоцитов ($CD19^+CD5^+CD23^+$) и Т-лимфоцитов ($CD3^+$) крови с последующим расчетом коэффициента В1-клеточной активации (В1КА): $В1КА = \frac{\text{активированные В1-лимфоциты}}{\text{Т-лимфоциты}}$, который позволяет определить целесообразность длительного консервативного лечения заболевания (патент РФ № 2778614 от 22.08.2022);
- разработан способ прогнозирования эффективности радио-нуклидного 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): $ТХР = \frac{\text{активированные Т-хелперы}}{\text{В-лимфоциты}}$, что позволяет оптимизировать протокол и исключает необходимость повторного курса радиоiodтерапии (патент РФ № 2791390 от 07.03.2023);
- разработан способ персонализированного подхода к выбору метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса, основанный на расчете коэффициента В-клеточной регуляции (ВКР): $ВКР = \frac{\text{активированные В-лимфоциты } (CD19^+CD23^+)/Treg}{(CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High})}$,

использование которого позволяет реализовать персонализированный алгоритм в выборе метода лечения в дебюте заболевания (патент РФ № 2794815 от 25.04.2023).

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- впервые на большом клиническом материале проведено комплексное сравнительное клинико-иммунологическое исследование фенотипического состава, функциональной активности и внутриклеточного метаболизма клеток иммунной системы;
- установлены иммунологические механизмы поддержания аутоиммунного процесса, основные клинико-иммунологические маркеры рецидивирующего течения заболевания и прогнозирования исходов различных методов лечения;
- доказано повышение количества активированных Th-клеток ($CD3^+CD4^+CD25^+$) в периферической крови у пациентов с длительностью медикаментозного эутиреоза более года, что может быть связано с выраженностью регуляторного дефекта Treg и открывает новые перспективы в разработке иммуотропной терапии заболевания;
- впервые показано разобщение анаэробных и аэробных энергетических процессов в нейтрофилах при повышении активности дегидрогеназных реакций, определяющих состояние пластических и анаболических процессов у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса до начала консервативной терапии тиамазолом;
- выявлены нарушения механизмов, ответственных за реализацию кислородного метаболизма нейтрофилов крови в гипертиреоидную фазу болезни Грейвса;
- впервые установлены изменения в генерации активных форм кислорода 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 координации дефекта иммунорегуляции Treg периферической крови и ткани щитовидной железы.

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах проспективного обследования и четырехэтапного наблюдения 180 пациентов с болезнью Грейвса с использованием современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов, их отбор в исследование и динамическое наблюдение на протяжении всего исследования, автором самостоятельно выполнялся сбор и подготовка биоматериала для дальнейших гормональных и клинико-иммунологических исследований. Автор самостоятельно выполнял консервативное лечение у всех включенных пациентов. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных. Автором лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации,

выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, и внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации врачей-эндокринологов. Автор лично подготовил текст диссертации, лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликованы 53 научные работы, из них 13 статей в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 9 публикаций в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus. Получен патент РФ «Способ прогнозирования развития рецидива при медикаментозном лечении болезни Грейвса» (№ 2778614, приоритет изобретения 01 декабря 2021 г., зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 22 августа 2022 г.). Получены патенты РФ «Способ прогнозирования радиойодтерапии болезни Грейвса» (№ 2791390, приоритет изобретения 15 апреля 2022 г., зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 07 марта 2023 г.) и «Способ персонализированного подхода к выбору метода лечения болезни Грейвса» (№ 2794815, приоритет изобретения 26 августа 2022 г., зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 25 апреля 2023 г.).

Диссертация охватывает поставленные научные задачи и соответствует критерию внутреннего единства, концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Дудиной Маргариты Андреевны «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор

заслуживает присуждения ему степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки).

На заседании 15 ноября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Дудиной Маргарите Андреевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки, участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 24, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Аметов Александр Сергеевич

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Самсонова Любовь Николаевна

«15» ноября 2023 г.

