

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин



2 » октябрь 2023 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Дудиной Маргариты Андреевны на тему: «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.19. Эндокринология (Медицинские науки).

#### Актуальность темы выполненной работы

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. Ликвидация гипертиреоза при консервативной терапии лишь в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии заболевания, а доля пациентов с рецидивом тиреотоксикоза, даже на фоне поддерживающей дозы анти тиреоидных



препаратов остается высокой.

Основной проблемой консервативного лечения болезни Грейвса является длительный протокол терапии антитиреоидными препаратами, чередование гипо- и гипертиреоза на фоне поддерживающей дозы тиреостатика, высокая частота рецидивов в исходе консервативной терапии, и объективные трудности их прогнозирования.

В свою очередь, эффективность традиционной консервативной терапии болезни Грейвса, в настоящее время, определяется восстановлением функции щитовидной железы за счет терапии антитиреоидными препаратами, а не индукции ремиссии аутоиммунного процесса. В то же время в клинической практике отсутствуют данные о специфических иммунологических маркерах, определяющих не только целесообразность длительной консервативной терапии тиамазолом, но и имеющих прогностическое значение в развитии истинной иммунологической ремиссии заболевания. Предлагаемые на сегодняшний день методы лечения в большинстве своем направлены лишь на ликвидацию гипертиреоза, а роль иммунологических маркеров в дебюте заболевания и в исходе различных методов лечения недооценивается в клинической практике.

Имеются ограниченные данные об иммунологических маркерах, участвующих в механизмах развития рецидива и о состоянии иммунорегуляторного дефекта у пациентов с болезнью Грейвса при консервативной терапии тиамазолом, а также после оперативного и радионуклидного лечения, что не позволяет выделить субпопуляции клеток иммунной системы для таргетного воздействия и разработать современный иммуотропный подход к лечению заболевания. Конкретных рекомендаций по прогнозированию иммунологической ремиссии после консервативного и радионуклидного лечения не существует, точно так же как нет единых алгоритмов персонализированного подхода к прогнозированию эффективности различных методов лечения в дебюте болезни Грейвса, что предопределяет необходимость поиска новых маркеров для разработки



этиотропных терапевтических подходов к лечению заболевания и является крайне актуальным.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна представленной диссертации не вызывает сомнений. Впервые на большом клиническом материале проведено комплексное сравнительное клиничко-иммунологическое исследование фенотипического состава, функциональной активности и внутриклеточного метаболизма клеток иммунной системы. Выявленные существенные изменения в фенотипическом составе лимфоцитов, генерации активных форм кислорода (АФК) и внутриклеточной активности ферментов нейтрофилов свидетельствуют о выраженной дисрегуляции всей системы иммунитета, не зависят от компенсации гипертиреоза и титра антител к рТТГ.

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 регуляторных Т-клеток ( $CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}$ ) и В-клеток ( $CD19^+$ ) у пациентов с болезнью Грейвса после консервативного, оперативного и радионуклидного лечения. Повышение количества активированных Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+CD25^+$ ) в периферической крови сохраняется у пациентов с длительностью медикаментозного эутиреоза более года, что может быть связано с выраженностью супрессорного дефекта регуляторных Т-клеток (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, что может влиять на развитие полноценного цитопатогенного эффекта нейтрофилов при инициации аутоиммунного процесса в дебюте заболевания.

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 координации дефекта иммунорегуляции Treg периферической крови и ткани щитовидной железы. Впервые дана сравнительная характеристика фенотипического состава лимфоцитов периферической крови и органа-мишени, и доказано снижение содержания и функции Treg. Выявленные иммунологические механизмы свидетельствуют о наличии двух одновременно протекающих процессов: снижения количества и регуляторной функции Treg и миграции активированных В-клеток памяти ( $CD19^+CD27^+CD23^+$ ) в ткань щитовидной железы. Недостаточная активация 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.



Результаты исследования Дудиной М.А. не только расширяют ранее имеющееся представление об иммунопатогенезе и механизмах рецидива болезни Грейвса, но и решают научную проблему идентификации дефектных субпопуляций клеток иммунной системы, раскрытие которых позволяет наметить дальнейшие пути для разработки иммуотропного подхода к лечению заболевания. Таким образом, полученные автором данные являются важными, как с практической, так и с научной точки зрения.

### **Значимость полученных результатов полученных результатов для медицинской науки и практики**

В представленном диссертационном исследовании решена важная научно-практическая проблема лечебной тактики и прогнозирования исходов различных методов лечения в дебюте болезни Грейвса. На основании проспективных исследований разработан способ персонализированного подхода к выбору метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса, основанный на расчете коэффициента В-клеточной регуляции (ВКР):  $\text{ВКР} = \frac{\text{активированные В-лимфоциты (CD19}^+\text{CD23}^+)}{\text{Treg (CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD127}^{\text{Low}}\text{CD25}^{\text{High}})}$ , использование которого позволяет реализовать персонализированный алгоритм в выборе метода лечения в дебюте заболевания.

Результаты исследования показателей метаболизма и экспрессии активационных маркеров клеток иммунной системы, сопряженные с тиреоидной функцией и аутоиммунным процессом в органе-мишени, раскрывают иммунотиреоидные механизмы рецидива и дополняют представления о дисрегуляции аутоиммунитета при болезни Грейвса. Выявленные закономерности в изменении фенотипического состава Т-лимфоцитов периферической крови на фоне консервативного лечения свидетельствуют об иммуномодулирующих эффектах длительной терапии тиамазолом на систему адаптивного иммунитета при болезни Грейвса. Полученные результаты позволяют выделить субпопуляцию Treg не только в качестве возможного маркера иммунологической ремиссии заболевания



перед завершением курса длительной консервативной терапии тиамазолом, но и как мишень для таргетной терапии регуляторного дефекта иммунной системы.

Впервые установленные закономерности синтеза АФК 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. Высокий системный уровень синтеза первичных и вторичных АФК у пациентов с болезнью Грейвса, на фоне поддерживающей дозы тиамазола, может являться не только дополнительным индикатором прогрессирования аутоиммунного процесса и рецидива гипертиреоза, но и раскрывает ограничения иммуномодулирующих эффектов антитиреоидных препаратов, определяя вектор патогенетического лечения заболевания.

По результатам проведенного исследования 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: наивные Treg ( $CD45R0^-CD62L^+$ ), терминально-дифференцированные Treg ( $CD45R0^-CD62L^-$ ) и В-клетки памяти ( $CD19^+CD27^+$ ), определение которых существенно дополняет модель дефекта регуляторной функции иммунной системы при 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):  $В1КА = \text{активированные В1-лимфоциты} / \text{Т-лимфоциты}$ , который позволяет определить целесообразность длительного консервативного лечения заболевания.



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):  $ТХР = \text{активированные Т-хелперы} / \text{В-лимфоциты}$ , что позволяет оптимизировать протокол и исключает необходимость повторного курса радиойодтерапии.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование базируется на анализе достаточного объема клинического материала, использовании современного сертифицированного оборудования и применении адекватных методов статистического анализа. Достаточное количество таблиц и рисунков, представленных в данной работе, позволяет получить полное и наглядное представление о ходе анализа научных данных.

Положения, выносимые на защиту, сформулированные в диссертации, а также выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и их всестороннего обсуждения.

По материалам диссертации опубликованы 53 научные работы, из них 13 статей в научных журналах и изданиях, включенных ВАК РФ в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для изложения основных научных результатов диссертационных исследований, 9 публикаций в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus и 17 в зарубежной печати. 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.).

Основные положения диссертационной работы доложены на 5 всероссийских и 10 международных конгрессах.

Практическая значимость выполненной работы подтверждена тремя патентами РФ на изобретении и тремя актами внедрения в учебные и медицинские учреждения г. Красноярска.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Дудиной М.А., заслуживают широкого внедрения в деятельность эндокринологической службы, как стационарного, так и амбулаторно-поликлинического звена, а также хирургов-эндокринологов и радиологов.

У пациентов с болезнью Грейвса при лечении антитиреоидными препаратами более 12 месяцев следует определять уровень активированных Th-клеток ( $CD3^+CD4^+CD25^+$ ) для оценки истинной иммунологической ремиссии и возможного рецидива заболевания перед завершением курса длительной консервативной терапии.

У пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса для прогнозирования рецидива при планировании длительной консервативной терапии тиамазолом в дебюте заболевания рекомендуется определять процентное число активированных В1-лимфоцитов ( $CD19^+CD5^+CD23^+$ ) и общую фракцию Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) с последующим расчетом коэффициента В1КА (активированные В1-лимфоциты/Т-лимфоциты). При значении 0,018 и выше прогнозируют развитие рецидива при длительном консервативном лечении, а при В1КА ниже 0,018 – развитие стойкой ремиссии заболевания.



У пациентов с болезнью Грейвса при планировании радионуклидного лечения для прогнозирования эффективности радиойодтерапии рекомендуется определять процентное количество В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ) и активированных Т-хелперов, – Тh-клеток ( $CD3^+CD4^+CD25^+$ ) с последующим расчетом коэффициента Т-хелперной регуляции (ТХР):  $ТХР = \text{активированные Тh-клетки} / \text{В-лимфоциты}$ . При значении ТХР ниже 0,105 прогнозируют развитие стойкого пострadiaционного гипотиреоза через 6 месяцев после РЙТ, при значении ТХР равном и выше 0,105 – отсутствие стойкого снижения функции щитовидной железы в исходе радионуклидного лечения.

Для исключения реактивации аутоиммунного процесса рекомендуется через 1 месяц после радионуклидного лечения у пациентов с болезнью Грейвса определять состояние тиреоидного статуса, в связи с зафиксированным транзиторным повышением процентного числа Тh-клеток ( $CD3^+CD4^+$ ) и уровня экспрессии активационного маркера CD23 на общей фракции В-лимфоцитов в указанном временном интервале.

У пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса рекомендуется определять процентное число активированных В-лимфоцитов и общей фракции регуляторных Т-клеток в крови, с последующим расчетом их соотношения - коэффициента В-клеточной регуляции (ВКР). При значении ВКР равном и ниже 0,74 выбирать радионуклидное лечение, при значении ВКР от 0,75 до 1,32 выбирать медикаментозное лечение и при значении ВКР равном и выше 1,33 – хирургическое.

Полученные результаты могут быть представлены в дальнейших перспективных учебных программах последипломного и дополнительного профессионального образования: ординатуры и циклах повышения квалификации по специальности «Эндокринология». Материалы диссертации целесообразно использовать в учебных мероприятиях, аккредитованных в системе непрерывного медицинского профессионального



образования с размещением на портале НМФО в виде интерактивных учебных модулей, докладов, мастер-классов.

Современный подход к методологии и уровень используемых методов исследования, а также статистической обработки полученных результатов позволили автору завершить работу научно обоснованными выводами, и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

### **Содержание диссертационной работы и ее оформление**

Диссертационная работа построена по классическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы.

Введение диссертации состоит из описания актуальности и степени разработанности темы исследования, четко сформулированной цели, задач, положений, выносимых на защиту. Представлена научная и практическая значимость работы, приведены данные об опубликованных печатных работах и апробации диссертационного исследования.

В первой главе представлен обзор литературы по изучаемой проблеме, детально освещена хронология фундаментальных и клинических научных исследований, детально проанализировано современное состояние вопроса. Во второй главе изложены критерии включения и невключения пациентов в исследование, отражен дизайн исследования, подробно описаны применяемые методики. Третья глава посвящена изучению особенностей гормональных и иммунологических показателей у пациентов с болезнью Грейвса в дебюте заболевания. Подробно дано описание общей характеристики пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса. Показано, что аутоантитела к рТТГ играют ключевую роль и являются иницирующими в развитии аутоиммунной реакции при болезни Грейвса, но проявление дефекта



иммунорегуляции в дебюте заболевания определяется цитотоксическими антителами к ТПО.

Установлено, что при впервые выявленной болезни Грейвса значительно нарушена тиреоидная регуляция образования вторичных АФК в нейтрофилах крови. Полученные результаты демонстрируют, что изменения механизмов, ответственных за реализацию кислородного метаболизма нейтрофилов крови у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса могут влиять не только на развитие полноценного цитопатогенного эффекта нейтрофилов при развитии аутоиммунного процесса, но и определять эффективность длительной консервативной терапии тиамазолом в дебюте заболевания.

В четвертой главе описаны результаты исследований по изучению иммуномодулирующих влияний тиамазола на иммунную систему у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза. Впервые установлены закономерности в изменении фенотипического состава Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса при разной длительности медикаментозного эутиреоза, которые свидетельствуют об иммуномодулирующих эффектах длительной терапии тиамазолом на систему адаптивного иммунитета и стимуляции регуляторного звена иммунной системы, направленной на супрессию аутоиммунного процесса. Представлен разработанный 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):  $В1КА = \text{активированные В1-лимфоциты} / \text{Т-лимфоциты}$ , который позволяет определить целесообразность длительного консервативного лечения заболевания.

В пятой главе представлены результаты гормонального и иммунологического обследования пациентов с болезнью Грейвса в динамике



после оперативного лечения. На основе комплексных иммунологических методов исследования представлены новые доказательства в координации дефекта иммунорегуляции Treg периферической крови и ткани щитовидной железы. Впервые дана сравнительная характеристика фенотипического состава лимфоцитов периферической крови и органа-мишени, и доказано снижение содержания и функции Treg.

Дана сравнительная характеристика и анализ субпопуляционного состава интратиреоидных Т- и В-лимфоцитов у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса и при рецидиве заболевания. Доказан органоспецифический иммуномодулирующий эффект тиамазола при рецидиве заболевания, который является результатом повторяющейся реактивации аутоиммунного процесса и миграцией цитотоксических Т-клеток, Treg и В-клеток памяти в ткань щитовидной железы.

Доказано, что органоспецифический иммуномодулирующий эффект тиамазола при рецидивирующем течении заболевания и повторяющейся реактивации аутоиммунного процесса связан с миграцией цитотоксических Т-клеток, Treg и В-клеток памяти в ткань щитовидной железы. Выявлено, что избирательное накопление тиреостатика в щитовидной железе, прерывание синтеза тиреоидных гормонов и купирование гипертиреоза приводит к снижению активированных Th-клеток и адаптивным изменениям интратиреоидного фенотипического состава клеток иммунной системы, которые в последующем отражаются и в системном ингибировании аутоиммунного процесса. Полученные данные демонстрируют и то, что выявленная ранее повышенная миграционная способность клеток иммунной системы из периферической крови в ткань щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса более выражена при рецидиве заболевания и является компенсаторной системной иммунной реакцией, отражающей интратиреоидный аутоиммунный процесс.

Шестая глава посвящена обследованию пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения.



Доказано, что радионуклидное лечение вызывает дополнительное снижение содержания общей фракции Treg ( $CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}$ ), наивных ( $CD45R0^+CD62L^+$ ) и терминально-дифференцированных ( $CD45R0^+CD62L^-$ ) Treg, активированных фракций В1-, В2- и наивных активированных В-клеток ( $CD19^+CD27^-CD23^+$ ), а также уровня экспрессии активационного маркера CD23 на В2-клетках и наивных В-клетках, которое определяется через 6 месяцев после приема терапевтической активности  $^{131}I$ . Доказано наличие сигнальной роли антител к рТТГ и регуляции кислородного метаболизма клеток врожденного иммунитета свТ3 на ранней стадии реактивации аутоиммунного процесса при рецидиве заболевания. Установленный высокий системный уровень синтеза первичных и вторичных АФК у пациентов с болезнью Грейвса в исходе двухнедельной отмены тиамазола перед радионуклидным лечением является не только дополнительным индикатором срыва иммунологической толерантности и активации аутоиммунного процесса с развитием рецидива гипертиреоза, но и раскрывает ограничения иммуномодулирующих эффектов антитиреоидных препаратов, определяя вектор патогенетического лечения заболевания.

Для оптимизация протокола и исключения необходимости повторных курсов радиойодтерапии при лечении пациентов с болезнью Грейвса 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):  $ТХР = \text{активированные Т-хелперы} / \text{В-лимфоциты}$ . Реализация данного способа подробно описана в главе.

В завершающем разделе диссертации по результатам собственных исследований представлен раздел по разработанному способу персонафицированного подхода к выбору метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса, основанный на расчете коэффициента В-клеточной регуляции (ВКР):  $ВКР = \text{активированные В-лимфоциты}$



(CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>)/Treg (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>CD25<sup>High</sup>), использование которого позволяет реализовать персонализированный алгоритм в выборе метода лечения в дебюте заболевания. Подробно описана методология, реализация и апробация предложенного способа у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса.

Заключение содержит резюмирующие положения диссертационной работы и их сопоставление с последними научными данными по изучаемой проблеме. Существенным преимуществом этого раздела диссертации является представленная схема изменений количества Treg, Th- и В-клеток крови у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от метода лечения. Данная схема наглядно демонстрирует состояние иммунорегуляторного дефекта у пациентов с болезнью Грейвса после радикальных методов лечения болезни Грейвса и позволяет выделить отдельные субпопуляции клеток иммунной системы, как потенциальные терапевтические мишени для разработки иммуностропной терапии заболевания. Полученные в диссертационном исследовании результаты не только существенно дополнили арсенал науки сведениями о состоянии иммунной системы в исходе различных методов лечения у пациентов с болезнью Грейвса, но и позволили установить вектор для дальнейшей разработки иммуностропного лечения заболевания.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений работы, достаточно полно отражают основные результаты выполненного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

Приведенный список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Работа изложена на 338 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 43 таблицами. Список литературы включает 373 источника, в том числе 340 – зарубежных источников.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

**Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по дальнейшему использованию диссертационной работы**



Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам ординатуры, аспирантуры, циклов института последипломного образования по специальности «Эндокринология» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, где включены в курс лекций и практических занятий.

Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую работу эндокринологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск.

Основные положения диссертационной работы, ее результаты и выводы могут быть рекомендованы для внедрения в работу лечебно-профилактических учреждений. Полученные новые теоретические данные могут быть внедрены в учебно-методический комплекс дисциплины «Эндокринология» для обучения студентов медицинских ВУЗов. Кроме того, результаты диссертационного исследования могут быть использованы в обучении врачей-ординаторов и курсантов циклов повышения квалификации по специальностям «Эндокринология», «Терапия», «Общая врачебная практика».

#### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе М.А. Дудиной «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности» нет.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Дудиной Маргариты Андреевны на тему: «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности», является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований, решена актуальная научная



проблема, имеющая важное значение для эндокринологии – разработан способ персонифицированного подхода к выбору метода лечения в дебюте болезни Грейвса и идентифицированы потенциальные мишени для иммуотропной терапии заболевания.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 18.03.2023 г., № 415) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Дудина Маргарита Андреевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.19. Эндокринология (Медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № от 182 от 27 сентября 2023 года.

Профессор кафедры терапии факультетской с  
курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой  
им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО

«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

д.м.н., доцент

Анна Ральфовна Волкова

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbmgmu.ru; <https://www.lspbmgmu.ru/ru/>



Подпись руки заверяю: *Волкова А.Р.*  
Специалист по кадрам  
М.А. Пищелёва  
2 " октября 2023 г.