

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Дудиной Маргариты Андреевны  
«Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного,  
хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки  
механизмов нарушения иммунной толерантности», представленной к  
защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по  
специальности 3.1.19. Эндокринология. Медицинские науки.**

Диссертационное исследование Дудиной М.А. посвящено актуальной проблеме создания иммуностропного подхода в лечении болезни Грейвса, в основе которого лежит разработка персонифицированного подхода к выбору лечения в дебюте заболевания. На современном этапе проблема разработки иммуностропных подходов к терапии болезни Грейвса обуславливает необходимость изучения иммунорегуляторного дефекта регуляторных Т-клеток (Treg) после радикальных методов лечения заболевания для выделения отдельных субпопуляций Treg и В-клеток, как возможных мишеней для таргетного воздействия генно-инженерных биологических препаратов.

В диссертационной работе, 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 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.

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. На основании проспективных исследований, выполненных в работе, разработан способ персонализированного подхода к выбору метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса, основанный на расчете коэффициента В-клеточной регуляции, использование которого позволяет реализовать персонализированный алгоритм в выборе метода лечения в дебюте заболевания.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертационной работы, оформлен в соответствии с требованиями. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, объемом и методологией проведенных исследований. Положения, выносимые на защиту, отражают научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Анализ полученных данных проведен с помощью адекватных статистических методов с использованием специальных программ, которые позволили получить убедительные результаты, обосновать выводы и разработать практические рекомендации. Результаты исследования существенно дополняют и расширяют данные, полученные ранее отечественными и зарубежными исследователями.

Таким образом, диссертационная работа «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и

радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности», содержит решение актуальной проблемы – оптимизации персонализированных подходов к выбору лечения у пациентов с болезнью Грейвса на основе оценки механизмов дисрегуляции иммунной системы, что имеет большое практическое значение для современной эндокринологии.

По объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов, представленных в автореферате, работа соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в ред. от 21.04.2016 № 335, 20.03.2021 № 426 и др.), а ее автор Дудина Маргарита Андреевна заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19.Эндокринология.

Заместитель руководителя филиала по научной работе,  
заведующий лабораторией эндокринологии

Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН),

доктор медицинских наук, профессор РАН

В.В. Климонтов

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН В.В. Климонтова  
заверяю:

Ученый секретарь

НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН

кандидат биологических наук



А.О. Соловьёва

«04» сентября 2023 г.

Контактные данные:

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д.2

Телефон: +7(383) 333-64-09

Электронная почта: [lymphology@niikel.ru](mailto:lymphology@niikel.ru)

Сайт: <https://www.niikel.ru/>