

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01**

На базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

### **ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**

### **ДОКТОРА НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 20 ноября 2020г, № 20

О присуждении Авдеевой Анастасии Сергеевне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология» и 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 14 июля 2020г, протокол № 10 диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012г.

Соискатель Авдеева Анастасия Сергеевна, 1983 года рождения, в 2007г. окончила с отличием Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тульский государственный университет» по специальности "лечебное дело".

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика терапии моноклональными антителами к CD 20 антигену В-лимфоцитов и рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите» защитила в 2013 году по специальности «Ревматология» в диссертационном совете,

созданном на базе Научно-исследовательского института ревматологии Российской академии медицинских наук (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

Работает старшим научным сотрудником в лаборатории ранних артритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в лаборатории ранних артритов (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Насонов Евгений Львович, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

Официальные оппоненты:

Тотолян Арег Артемович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Бабаева Аида Руфатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Князева Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ревматологии ООО " Медицинский центр номер 1", г. Курск – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - 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) - в своем положительном заключении, заверенном Летагиным Андреем Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, руководителем НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, указала, что диссертация Авдеевой Анастасии Сергеевны «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», является законченной научно-квалификационной работой. На основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно рассматривать как важное научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины. Автором были выявлены наиболее информативные биомаркеры, ассоциирующиеся с активностью и тяжестью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах. Впервые продемонстрировано снижение уровня и функциональной активности Т регуляторных (рег) клеток при раннем и развернутом ревматоидном артрите (РА), коррелирующее с активностью заболевания, наличием системных проявлений болезни, гиперпродукцией аутоантител, что может свидетельствовать о существенном вкладе данной клеточной субпопуляции в патогенез РА. Впервые в мире было установлено позитивное влияние терапии метотрексатом на функциональную активность Т-рег при раннем РА. Впервые в России продемонстрирована взаимосвязь IgM/IgA ревматоидного фактора (РФ) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) с активностью и тяжестью заболевания. Уровень данных антител подвергался изменениям на фоне

терапии и оказывал существенное влияние на развитие деструкции костной ткани. В отличие от IgM РФ, динамика антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) на фоне терапии отсутствовала. В работе подчеркивается информативность мониторинга уровня РФ и АМЦВ для выявления групп пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания. Концентрация АЦЦП в сыворотке крови являлась стабильным показателем, как правило не изменялась на фоне лечения и не требовала мониторинга.

Впервые в России автором была продемонстрирована позитивная корреляционная взаимосвязь активности заболевания, уровня острофазовых показателей, выраженности деструктивных изменений в суставах с концентрацией матриксной металлопротеиназой 3 (ММП-3) в сыворотке крови. Было установлено снижение уровня данного маркера на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Оценка уровня ММП-3 на фоне терапии имела важное практическое значение для прогнозирования эффективности терапии метотрексатом, а также решения вопроса об отмене ГИБП при достижении клинической ремиссии заболевания.

Впервые в работе было установлено, что применение МТ, ритуксимаба (РТМ) и тоцилизумаба (ТЦЗ) оказывает сходное влияние на показатели цитокинового профиля, приводя к снижению уровня практически всего спектра анализируемых параметров, что позволяет говорить о подавлении активации CD4<sup>+</sup> Т лимфоцитов при использовании данных групп лекарственных препаратов; ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  в большей степени влияли на содержание хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) и факторов роста (VEGF). Автором впервые были получены данные о снижении уровня IP-10 на фоне терапии МТ.

Результаты и выводы диссертационной работы Авдеевой А.С. можно расценивать, как значительный вклад в решение задач практического

здравоохранения. Полученные данные могут использоваться в практике ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита» соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017г. № 650, от 28.08.2017г. № 1024, от 01.10.2018г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

Соискатель имеет 87 публикаций, в том числе 43 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. Материалы работы использованы в написании глав «Тоцилизумаб» и «Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом в России: исследование ЛОРНЕТ» в книге «Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита» (под. ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-пресс, 2013). Ссылки на опубликованные работы достоверны, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Деструкция костной ткани при ревматоидном артрите: роль аутоантител / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – № 3. – С. 267-271.

2. Динамика уровня FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов у больных ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом / А.С. Авдеева, Ю.П. Рубцов, Т.В. Попкова, Д.Т. Дыйканов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 4. – С. 360-367.

3. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия, «Биокад») у больных ревматоидным артритом / А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, А.С. Артюхов, Э.Б. Дашинимаев, Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 57. – № 5. – С. 26-33.

4. Роль матричной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов / Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 1. – С. 38-43.

5. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите / А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, А.В. Смирнов, Е.Л. Лучихина, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 4. – С. 385-390.

На автореферат поступило четыре положительных отзыва от:

Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, главного внештатного ревматолога Дальнего Востока, профессора кафедры терапии и профилактической медицины Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края.

Сороцкой Валентины Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального

образования «Гульский государственный университет» «Медицинский институт».

Евсегнеевой Ирины Валентиновны, доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Саидова Ёр Умаровича, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, главного внештатного ревматолога министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат. В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения.

Выбор официальный оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых автором диссертационного исследования, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, на подготовку отзывов, на участие в заседании диссертационного совета по защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые дана оценка роли широкого спектра клеточных и молекулярных биомаркеров — острофазовых показателей, аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ), маркеров деструкции костной ткани (ММП-3), показателей цитокинового профиля и FOXP3+ T-рег в мониторинге активности и тяжести РА, прогнозировании эффективности терапии БПВП и ГИБП

- установлено снижение уровня и функциональной активности Т рег при раннем и развернутом РА, проявлявшееся в низком относительном уровне FoxP3+CD25+ клеток, относительном и абсолютном уровне FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+, FoxP3+CD274+ Т-лимфоцитов и ассоциировавшееся с высокой активностью заболевания, наличием системных проявлений, гиперпродукцией антител, что позволяет говорить о нарушении гомеостаза FoxP3+ Т рег как о фундаментальном механизме патогенеза РА.

- доказано позитивное влияние терапии МТ и РТМ на функциональную активность Т рег при РА, Применение МТ приводило к увеличению пропорции и числа Трег с высоким уровнем маркеров активации (CD152+surface, FoxP3+CD274+). Применение РТМ сопровождалось развитием полной деплеции CD19+ лимфоцитов, повышением уровня CD3+ и CD3+CD4+ лимфоцитов и Т рег клеток.

- установлено, что оценка уровня IgM/IgA РФ и АМЦВ позволяет провести отбор пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания. Содержание данных антител положительно коррелировало с активностью заболевания (индексами DAS28, SDAI, CDAI) и уровнем острофазовых показателей (С-реактивный белок (СРБ) и СОЭ). Высоко позитивный уровень АМЦВ в большей степени, чем АЦЦП был связан с развитием деструктивных изменений в суставах.

-установлено, что лечение МТ при раннем РА сопровождалось снижением уровня IgM РФ, отрицательная сероконверсия по IgM РФ отмечалась у 36,4% больных; применение РТМ (как оригинального препарата, так и биоаналога), а также ТЦЗ приводило к снижению уровня IgM/IgA РФ и АМЦВ ( $p < 0,05$ ), не оказывая существенного влияния на уровень АЦЦП. Отрицательная сероконверсия по IgM РФ отмечается у 20% больных в группе оригинального РТМ; у 10% в группе биоаналога РТМ; у 9,5% получающих ТЦЗ; частота сероконверсии по АЦЦП составила – 7%, 15% и 5% соответственно. Иммунологической ремиссии к 24 неделе терапии удалось достичь у 7,4% больных группы РТМ и 7,1% больных группы ТЦЗ.



Клиническая эффективность анти-В клеточной терапии ассоциировалась с исходно высоко позитивным уровнем IgMPФ и АМЦВ в сыворотке крови; а ТЦЗ – с высоко позитивным уровнем АМЦВ.

- доказана важная роль ММП-3 в качестве перспективного маркера для более точной оценки активности заболевания, прогнозирования эффективности терапии и развития суставной деструкции при РА. Повышенный уровень ММП-3 ассоциировался с более высокой воспалительной активностью, повышенным уровнем IgMPФ, большим числом эрозий до начала терапии и через 12 месяцев лечения, с рентгенологическим прогрессированием через год. Применение МТ при раннем РА было более эффективно у пациентов с исходным уровнем ММП-3 менее 54,6 нг/мл, а также при его снижении менее 25,1 нг/мл после 12 недель лечения. Нормализация уровня ММП-3 к 24 неделе терапии ТЦЗ ассоциировалась с сохранением достигнутой ремиссии заболевания через 24 недели после отмены препарата.

- получены собственные данные о позитивной взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) с индексами активности (DAS 25, SDAI, CDAI); уровнем острофазовых показателей (СРБ) и содержанием IgM РФ в сыворотке крови. Применение МТ, РТМ и ТЦЗ оказывает сходное влияние на показатели цитокинового профиля, приводя к снижению уровня патогенетически значимых показателей (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , IP-10, IFN- $\gamma$ ), а терапия ингибитором ФНО- $\alpha$  в большей степени влияла на содержание хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) и факторов роста (VEGF).

- установлено, что выраженность воспалительных изменений суставов по данным УЗИ коррелировала с повышенным уровнем СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Сохраняющаяся воспалительная активность по данным ЭД ассоциировалась с высоким базальным уровнем ММП-3 и ИЛ-6.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что работа позволила:

- определить наиболее информативные биомаркеры, ассоциирующиеся с активностью и тяжестью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах. В работе продемонстрировано, что уровни IgM/IgA РФ и АМЦВ коррелируют с активностью заболевания и развитием деструктивных изменений в суставах, подвергаются динамике на фоне терапии. Мониторинг их содержания информативен для выявления групп пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания, нуждающихся в более агрессивной терапии.

- обосновать роль ММП-3 в качестве полезного биомаркера для более точной оценки активности заболевания, выраженности синовиального воспаления, развития деструктивных изменений в суставах. Мониторинг концентрации ММП-3 на фоне терапии позволит прогнозировать эффективность МТ при раннем РА, оценить возможность отмены терапии ГИБП при достижении ремиссии заболевания.

- продемонстрировать данные о важной роли измерения сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) для более точной оценки как клинической активности РА, так и выраженности УЗ-воспаления в суставах по данным ЭД.

- оценить вклад нарушения гомеостаза FoxP3+ Т рег. лимфоцитов в патогенез РА, что создает предпосылки для разработки принципиально новых методов терапии заболевания.

- проанализировать иммунологические эффекты комплексной терапии РА с использованием различных групп лекарственных препаратов, и их биоаналогов. Получены уникальные данные о возможности достижения иммунологической ремиссии РА у части пациентов на фоне лечения РТМ и ТЦЗ. Установлено сходное влияние оригинальных лекарственных препаратов и их биоаналогов на широкий спектр иммунологических параметров, включая уровень острофазовых показателей, аутоантител, маркеров деструкции костной ткани, показатели цитокинового профиля, что позволяет

говорить не только о сходных клинических эффектах, но и иммунологических эффектах терапии.

- разработать алгоритм, позволяющий комплексно оценить активность заболевания, эффективность лечения БПВП и ГИБП больных ревматоидным артритом. Алгоритм включает анализ клинических данных, результатов УЗ исследования, уровня острофазовых показателей, аутоантител, ряда провоспалительных цитокинов и маркеров деструкции костной ткани. Предложенная научная гипотеза прогнозирования эффективности терапии РТМ и ТЦЗ: базальный уровень аутоантител (IgM РФ и АМЦВ), позволяет персонифицировать подход к терапии РА.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании представленных данных определен комплекс наиболее информативных показателей (острофазовые показатели (СРБ), аутоантитела (IgMPФ, АМЦВ), маркеры деструкции костной ткани (ММП-3), показатели цитокинового профиля (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , IP-10), FOXP3+ регуляторные Т-лимфоциты), оценка которых позволяет более полно оценить активность ревматоидного артрита и создает предпосылки для прогнозирования эффективности терапии БПВП и ГИБП этого заболевания; подчеркнута важная роль оценки уровня АМЦВ и ММП-3 для выявления групп пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания, имеющих риск развития тяжелого, эрозивного поражения суставов. Продемонстрировано отсутствие динамики уровня АЦЦП на фоне различных стратегий терапии, что говорит об отсутствии необходимости мониторировать данный показатель на фоне лечения.

На основе полученных результатов сделан вывод о важной роли ММП-3 в качестве перспективного лабораторного биомаркера активности заболевания и выраженности синовиального воспаления. Определение его динамики на фоне терапии может позволить прогнозировать эффективность лечения, а также решать вопрос об отмене терапии при достижении ремиссии заболевания.

Получены уникальные данные о вкладе нарушения гомеостаза Т рег лимфоцитов в патогенез РА. Снижение уровня и функциональной активности данной клеточной субпопуляции коррелирует с активностью и тяжестью заболевания, наличием системных проявлений болезни и гиперпродукцией аутоантител, что создает предпосылки для разработки новых методов терапии, направленных на коррекцию количественных и качественных дефектов Т рег лимфоцитов.

Основные научно-практические положения, выдвигаемые в диссертации, нашли научно-практическое применение в лечебной работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Минобороны России, используются для оценки активности и тяжести заболевания, мониторинга проводимого лечения и выявления потенциальных предикторов эффективного ответа на терапию ГИБП. Полученные результаты используются в научно-педагогической деятельности при проведении практических занятий и чтении лекций ревматологам, врачам общей практики, ординаторам и аспирантам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет».

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, современные международные диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

-комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;

-достаточное количество включенных пациентов (n=232), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных методов исследования, международных

диагностических критериев, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов;

-результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программного комплекса Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA);

- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

-использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

-полученные результаты сопоставлены с результатами других авторов.

Программа исследования Авдеевой А.С. одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 32 от 20 декабря 2018 г.). Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» - тема 371 «Разработка концепции персонифицированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний», тема 397 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых». Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 3 марта 2020 г.

Личный вклад автора состоит в самостоятельном анализе научной литературы, посвященной исследуемой проблеме, определении цели и задач исследования, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы, получении и оценке исходных данных. Диссертантом на основе обзора литературы определено существующее состояние проблемы, создан алгоритм проведения исследования, персонифицированный план обследования и лечения пациентов, что нашло отражение в разработке протоколов исследования 232 больных РА, сформированной и

использованной электронной базе данных. Была сформулирована цель исследования, определены задачи, выбраны оптимальные методы (иммуноферментный (ИФА) и мультиплексный анализ, иммунонефелометрия, электрохемилюминесценция) для проведения научной работы. Диссертантом самостоятельно осуществлялись физикальный осмотр, наблюдение пациентов, лабораторные исследования, анализ клинико-лабораторных показателей, результатов инструментального исследования. Полученные результаты диссертационной работы обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Автор самостоятельно проводила подготовку научных статей для публикации в журналах медицинского профиля и докладов на научные мероприятия по ревматологии. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения. Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи, что получило отражение в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного статистического анализа. Информация, полученная в данном исследовании, может послужить основой для дальнейшего изучения особенностей патогенеза РА, разработки новых терапевтических стратегий с учетом всего спектра проявлений заболевания.

На заседании 20.11.2020 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями,

