

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии
имени В.А. Насоновой»

Стенограмма

Заседания Диссертационного совета Д. 001.018.01
В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 20.11.2020 г.

Защита диссертации Авдеевой А.С.

«Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии
ревматоидного артрита»

Представленной на соискание степени доктора медицинских наук

По специальностям:

14.01.22 – Ревматология

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Москва - 2020 г.

Стенограмма

Заседания Диссертационного совета Д. 001.018.01. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Авдеевой Анастасии Сергеевны, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

от 20.11.2020 г., протокол № 20

Председатель диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Р.М. Балабанова

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.

В.Н. Амирджанова

Р.М. Балабанова: Утвержденный состав совета 26 человек, присутствует 20, в том числе 15 по специальности 14.01.22 - Ревматология и 5 человек по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, дополнительно введенные в состав диссертационного совета для разовой защиты с правом решающего голоса. Присутствуют на заседании следующие члены совета:

№ п/п	ФИО Члена диссертационного совета	Ученая степень	Шифр специальности
1	НАСОНОВ Е.Л.	д.м.н.	14.01.22
2	АЛЕКБЕРОВА З.С.	д.м.н.	14.01.22
3	АЛЕКСЕЕВА Л.И.	д.м.н.	14.01.22
4	АМИРДЖАНОВА В.Н., ученый секретарь	д.м.н.	14.01.22
5	АНАНЬЕВА Л.П.	д.м.н.	14.01.22
6	БАЛАБАНОВА Р.М., председатель	д.м.н.	14.01.22
7	БАРАНОВ А.А.	д.м.н.	14.01.22
8	ГАЛУШКО Е.А.	д.м.н.	14.01.22
9	ГОРДЕЕВ А.В.	д.м.н.	14.01.22
10	ДЕНИСОВ Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
11	ЖИЛЯЕВ Е.В.	д.м.н.	14.01.22
12	КАРАТЕЕВ Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
13	ПОПКОВА Т.В.	д.м.н.	14.01.22
14	СОЛОВЬЕВ С.К.	д.м.н.	14.01.22
15	ЧИЧАСОВА Н.В.	д.м.н.	14.01.22
16	АФАНАСЬЕВ М.С.	д.м.н.	14.03.09

17	КАЛЮЖИН О.В.	д.м.н.	14.03.09
18	КАРАУЛОВ А.В.	д.м.н.	14.03.09
19	СВИТИЧ О.А.	д.м.н.	14.03.09
20	ШАТОХИН М.Н.	д.м.н.	14.03.09

В повестке дня совета защита диссертации А.С. Авдеевой на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология» и 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

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

Диссертация 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).

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:

Тоголян 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) (заключение подписано Королевым Максимом Александровичем кандидатом медицинских наук, заведующим лабораторией патологии соединительной ткани, заместителем руководителя НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН по научной и клинической работе), утверждено Летягиным Андреем Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, руководителем НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Слово для оглашения документов, имеющихся в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю, д.м.н. В.Н. Амирджановой

В.Н. Амирджанова: (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта)

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" (300012, г. Тула, проспект Ленина, д.92). После окончания института зачислена в интернатуру по специальности «терапия» на базе Тульской областной клинической больницы (300053, г. Тула, ул. Яблочкова д. 1а). В 2008 году была зачислена в клиническую

ординатуру ФГБУ «НИИР» РАМН (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а), которую окончила в 2010 году. С 2010 по 2013гг. продолжила обучение в очной академической аспирантуре института (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а). В 2013г. во время обучения в аспирантуре защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «ревматология» на тему «Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика терапии моноклональными антителами к CD 20 антигену В- лимфоцитов и рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите». С 2012г по настоящее время работает в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а) в должности младшего научного сотрудника, с 2013г – научного сотрудника лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний; с 2017г – научного сотрудника лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний, затем лаборатории ранних артритов, с 2018г по настоящее время является старшим научным сотрудником лаборатории ранних артритов

Полный текст диссертации размещен на сайте нашего института 27 апреля 2020 г. Заявление и документы были представлены в диссертационный совет 25 июня 2020 г. с положительным отзывом научного консультанта. Среди основополагающих документов, соискателем представлены: выписка из протокола об утверждении темы докторской диссертации на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой от 25 декабря 2018 года. Исследование проводилось в соответствии с одобрением Этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №32 от 20 декабря 2018г.), 4 акта внедрения в различных учреждениях (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Минобороны России, ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»). Представлен акт проверки первичной документации, который подписан 15 апреля 2020г д.м.н. Ю.А. Олюниным.

Экспертная комиссия из числа членов диссертационного совета была создана 06 июля 2020г. на заседании диссертационного совета, протокол №7, в составе д.м.н., профессора Ананьевой Л.П., д.м.н. Амирджановой В.Н., д.м.н. Попковой Т.В., которые подготовили и представили в совет заключение о соответствии диссертации искомой степени доктора медицинских наук, двум специальностям 14.01.22 – Ревматология и 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, полноте изложения материалов диссертации в научной печати. Были предложены кандидатуры оппонентов: 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. 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). Кандидаты в оппоненты и ведущая организация подтвердили свое согласие, оформили сведения о публикациях, которые соответствуют теме диссертации. На заседании диссертационного совета 14 июля 2020г., протокол №10, были утверждены оппоненты, ведущая организация и дата защиты 20 ноября 2020г. Объявление на сайте нашего института и на сайте ВАК размещено 15 июля 2020г.

Соискателю дано разрешение о передаче автореферата в типографию для печати и последующей рассылке по обязательным адресам и членам диссертационного совета, которая была осуществлена 18 августа 2020г. В состав диссертационного совета Д. 001.018.01. при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34а) для проведения разовой защиты введены 5 докторов медицинских наук, членов диссертационного совета ДСУ 208.001.08. при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2). Специальность в совете 14.03.09. - Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки).

Таким образом, уважаемые коллеги, члены диссертационного совета, гости, у нас выполнены все требования, которые предъявляет ВАК на этапе подготовки к защите диссертации.

Р.М. Балабанова: Спасибо, Вера Николаевна. Слово предоставляется диссертанту. Пожалуйста, Анастасия Сергеевна, у вас 20 минут. (Авдеева А.С. излагает основные положения диссертации).

Р.М. Балабанова: Спасибо большое, Анастасия Сергеевна. Переходим к обсуждению. Кто хотел бы задать вопросы? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич Каратеев.

Д.Е. Каратеев: Скажите пожалуйста, у небольшой части ваших пациентов на фоне терапии наблюдалась отрицательная сероконверсия по РФ и АЦЦП, у всех ли этих пациентов была достигнута ремиссия или низкая активность заболевания на фоне лечения. Была ли эта тенденция статистически достоверной?

А.С. Авдеева: Глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич, большое спасибо за вопрос. Да, действительно, у части наших пациентов отмечалась отрицательная сероконверсия на фоне терапии, около 75% из них находились

в состоянии ремиссии/низкой активности заболевания. Однако говорить о статистической достоверности мы не можем в связи с малой численностью группы пациентов с сероконверсией.

Р.М. Балабанова: профессор Жиляев Е.В., пожалуйста.

Е.В. Жиляев: Анастасия Сергеевна, сейчас такое модное направление – это разработка комбинированных индексов, например, биохимических. Не пытались ли вы сконструировать комбинированный индекс иммунологической активности ревматоидного артрита?

А.С. Авдеева: Глубокоуважаемый Евгений Валерьевич, большое спасибо за вопрос. Действительно, в настоящее время разрабатывается большое количество индексов иммунологической активности. Подобная работа проводилась и в нашем институте, это мультипараметрический индекс, который разрабатывал Новиков А.А. К сожалению, данный индекс не был валидирован. Мы в своей работе не ставили перед собой цели разработать такой иммунологический индекс, а сделали акцент на комплексном анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных для более полной оценки активности и тяжести заболевания.

Р.М. Балабанова: Лев Николаевич, пожалуйста.

Л.Н. Денисов: Анастасия Сергеевна, спасибо за такой интересный, насыщенный доклад. Вы знаете, у меня два вопроса. Вы смотрели широкий спектр цитокинов, хемокинов, 12 ключевых белков и т.д. Первый вопрос касается значения АЦЦП и АМЦВ. Какой из этих показателей вы рекомендуете мониторировать на фоне терапии, как часто. Второй вопрос касается значения ММП-3, это в настоящее время один из важных тестов, который позволяет оценивать активность заболевания, прогнозировать эффективность терапии, возможно ли определять этот показатель в реальной клинической практике и для какой группы пациентов его мониторинг необходим по вашему мнению?

А.С. Авдеева: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, большое спасибо за вопрос. По нашим данным действительно было установлено, что АМЦВ

больше влияют на деструкцию и коррелируют с активностью заболевания, имеют лучшие показатели чувствительности, но к сожалению, ниже специфичность по сравнению с АЦЦП. Таким образом, АЦЦП необходимо использовать в качестве полезного маркера именно диагностики заболевания, а уровень АМЦВ мониторировать на фоне терапии для определения прогноза и течения заболевания.

Что касается второго вопроса, то ММП-3 действительно является полезным маркером и активности заболевания и может быть использована для прогнозирования эффективности терапии, уровень данного показателя определяется стандартным методом иммунферментного анализа, его оценку можно порекомендовать для реальной клинической практики, особенно в группе пациентов с отсутствием эффекта от ряда лекарственных препаратов, а также при решении вопроса об отмене терапии при достижении ремиссии заболевания.

Л.Н. Денисов: В вашей работе использовалось два анти-В клеточных препарата – оригинальный препарат и его биоаналог. У вас практически был первый опыт применения Ацеллбии в реальной клинической практике. Какие ваши впечатления об эффективности биоаналога по сравнению с оригинальным препаратом?

А.С. Авдеева: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, большое спасибо за вопрос. По нашим данным оба эти препарата имели сходную клиническую эффективность и влияние на иммунологические показатели. Переключение пациентов с оригинального ритуксимаба на его биоаналог не приводило к обострению заболевания и не имело никаких негативных последствий. В связи с чем мы сделали вывод о полной их эквивалентности.

Р.М. Балабанова: Елена Андреевна, пожалуйста.

Е.А. Галушко: Уважаемая Анастасия Сергеевна, большое спасибо за вашу работу. Выявили ли вы в своей работе различия в уровне и функциональной активности Т рег. клеток у больных с серонегативным ревматоидным артритом и серопозитивным ревматоидным артритом?

А.С. Авдеева: Уважаемая Елена Андреевна, большое спасибо за вопрос. Да, мы оценивали связь между серопозитивностью по IgM РФ и содержанием Т рег в периферическом кровотоке. В группе серонегативных больных отмечался более высокий уровень Т рег и более высокая их функциональная активность по сравнению с серопозитивными больными, что полностью согласуется с литературными данными. Взаимосвязи с серопозитивностью по АЦЦП мы не изучали, т.к. все пациенты, включенные в исследование, были серопозитивны по АЦЦП, это являлось необходимым условием отбора больных в исследование.

Р.М. Балабанова: Спасибо большое! У нас было много вопросов. Сейчас у нас технический перерыв, необходимо вручить членам совета проект заключения.

Теперь, пожалуйста, несколько слов научному консультанту, академику РАН Евгению Львовичу Насонову.

Е.Л. Насонов: Я с удивлением узнал, что уже восемь лет прошло с момента завершения кандидатской диссертации. За это время наше ежедневное общение было крайне полезным и интересным с научной точки зрения. За это время мы решили важные, актуальные вопросы. Анастасия Сергеевна показала себя не плохим клиницистом, очень продуктивно сотрудничает с нашими замечательными специалистами иммунологами. Я очень надеюсь, что в лице Анастасии Сергеевны институт ревматологии будет иметь надежного, перспективного сотрудника, об Анастасии Сергеевне я могу только сказать самые благоприятные слова. (отзыв прилагается)

Р.М. Балабанова: Большое спасибо, Евгений Львович! Теперь я предоставляю слово Вере Николаевне для оглашения результатов первичной экспертизы, отзыва ведущей организации и отзывов на автореферат.

В.Н. Амирджанова: Глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Первичная экспертиза проводилась в нашем институте 3 марта 2020г, мы неоднократно слушали выступления и доклады соискателя. Позвольте мне не детализировать, а сказать, что экспертиза проведена в соответствии с

требованиями, которые предъявляются к анализу диссертационных исследований на соискание степени доктора наук. Заключение утверждено директором ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой д.м.н. А.М. Лилой, подписано ученым секретарем Ученого совета к.м.н. О.А. Никитинской. В заключении говорится, что диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.22 – Ревматология и 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология и рекомендована к настоящей защите. В качестве рецензентов выступали д.м.н. Попкова Т.В., д.м.н. Сатыбалдыев А.М., д.м.н., профессор Баранов А.А., которые дали советы и замечания. Анастасия Сергеевна очень внимательно отнеслась ко всем предложениям и замечаниям по улучшению своей работы.

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) подчеркивает не только значимость работы с точки зрения специальности, научной и тактической составляющей, но и говорится о том, что это действительно отдельное новое направление в ревматологии, которое впервые предложено в разработке Анастасии Сергеевны. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, с точки зрения ведущей организации, не вызывает никаких сомнений. Для медицины полученные результаты имеют очень большое значение, как Вы видите не только рекомендации по использованию, но уже и реализация, внедрение тех рекомендаций, которые были представлены в диссертации, имеют место. В заключении ведущей организации говорится, что диссертационная работа является научно-квалификационной, 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 медицинских 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». Отзыв составлен заведующим лабораторией патологии соединительной ткани, заместителем руководителя Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук по научной и клинической работе кандидатом медицинских наук Королевым Максимом Александровичем. Отзыв обсужден и утвержден на заседании научно-медицинского совета, документ утвержден Летягиным Андреем Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, руководителем НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

На автореферат диссертации поступило 4 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 «Тульский государственный университет» «Медицинский институт».

Евсегнеевской 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.

Р.М. Балабанова: Спасибо большое! Поскольку нет вопросов, мы можем перейти к выступлениям оппонентов. Я с большим удовольствием хочу попросить Арега Артемовича Тотоляна, академика РАН, нашего ведущего специалиста. Пожалуйста, Арег Артемович.

А.А. Тотолян: зачитывает свой отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний нет. При оппонировании работы возникло несколько вопросов. Первый вопрос: на основании каких данных литературы автор относит эотаксин к противовоспалительным цитокинам? Второй вопрос: Из числа изученных клеточных и молекулярных факторов какие показатели автор может предложить в качестве прогностических биомаркеров эффективности терапии ритуксимабом, тоцилизумабом, ингибиторов ФНО- α ? Третий вопрос: Как автор может объяснить сходное влияние различных препаратов (метотрексата, ритуксимаба, тоцилизумаба), применяемых при терапии ревматоидного артрита, на показатели цитокинового профиля. В заключение разрешите сказать, что диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны на представленную тему является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена важная научная проблема в области клинической иммунологии и аллергологии – установление молекулярных и клеточных биомаркеров эффективности терапии

ревматоидного артрита и определение места лабораторных иммунологических показателей в оценке активности и прогноза заболевания, что имеет большое значение для повышения качества диагностики и лечения больных ревматоидным артритом. Полученные результаты имеют важное научное и практическое значение. По актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической ценности, значимости полученных данных, обоснованности выводов, представленная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. 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 Авдеева Анастасия Сергеевна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 Ревматология и 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Благодарю за внимание.

Р.М. Балабанова: Анастасия Сергеевна, ответьте, пожалуйста, на вопросы оппонента

А.С. Авдеева: Глубокоуважаемый Арег Артемович, благодарю Вас за отзыв и то время, которое вы потратили на оппонирование. Большое спасибо за вопросы. Эотаксин – это хемокин, который отвечает за привлечение эозинофилов и базофилов в очаг аллергического воспаления. По эффектам это Th2 цитокин. Клетки, несущие на своей поверхности рецептор эотаксина (CCR3) обнаруживаются в очагах воспаления при бронхиальной астме, полипозе, при болезни Крона и отсутствуют в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите. Имеются литературные данные об обратной корреляции уровня эотаксина с развитием эрозивных поражений суставов при раннем ревматоидном артрите. Что касается второго вопроса: По данным большинства клинических исследований, национальных регистров, а также

нашим данным эффективность ритуксимаба ассоциируется с серопозитивностью по IgM РФ и АЦЦП и повышается при высоких уровнях данных аутоантител в сыворотке крови. Эффективность тоцилизумаба зависит от серопозитивности по АМЦВ и, по данным японских авторов, IgM РФ. Этот препарат лучше работает при высоком уровне СРБ, наличие у пациентов анемии. Ингибиторы ФНО- α эффективны у серонегативных пациентов, при сочетании ревматоидного артрита с псориазом, при повышенном уровне СРБ. Касается третьего вопроса: Авторы недавно проведенного исследования оценили молекулярные эффекты различных групп лекарственных препаратов. Применение тоцилизумаба и ритуксимаба сопровождалось снижением степени синовиальной гиперплазии и лимфоплазмочитарной инфильтрации, а также уменьшением количества синовиальных CD68+, CD3+, CD138+ клеток. Также авторы выявили снижение экспрессии генов, связанных с активацией Т-лимфоцитов и продукцией цитокинов и хемокинов. Молекулярные эффекты метотрексата были в целом аналогичны эффектам тоцилизумаба, но выражены в меньшей степени. Терапия адалимумабом оказывала отличные эффекты и в основном влияла на экспрессию генов, индуцирующих пролиферацию клеток. Сходные эффекты тоцилизумаба и ритуксимаба также можно объяснить влиянием этих препаратов на уровень В лимфоцитов. На фоне терапии тоцилизумаба наблюдается снижение переключенных и не переключенных клеток памяти, а также снижение уровня иммуноглобулинов, что позволяет отнести тоцилизумаб к потенциально анти-В клеточным препаратам.

Р.М. Балабанова: Спасибо большое Арег Артемович. А сейчас я с большим удовольствием хочу предоставить слово Бабаевой Аиде Руфатовне.

А.Р. Бабаева: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). В ходе рецензирования работы возник ряд вопросов. Первый вопрос: Каковы патогенетические механизмы влияния метотрексата и ритуксимаба на содержание и активность регуляторных Т-лимфоцитов? Второй: Как Вы объясняете тот факт, что под влиянием терапии ритуксимабом уровень

антител к цитруллинированному виментину снижался, а к цитруллинированному пептиду нет? В чем причина этого феномена? Третий вопрос: Можно ли на основании полученных Вами данных выделить наиболее специфичный профиль иммунологических маркеров отдельно для раннего РА и развернутого РА и в связи с этим предложить наиболее эффективные схемы лечения при раннем и развернутом РА.

Следует подчеркнуть, что заданные вопросы носят уточняющий характер, они не снижают безусловной научно и практической значимости полученных автором результатов. Диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленная на соискание степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, академика РАН Насонова Евгения Львовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной, актуальной проблемы современной ревматологии по оценке иммунологических нарушений, возникающих при РА, для объективизации активности и прогноза заболевания. По актуальности темы исследования, новизне полученных результатов, научной и практической значимости, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пп.9-14), 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 медицинских наук, а ее автор Авдеева А.С. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

Р.М. Балабанова: Анастасия Сергеевна, ответьте, пожалуйста, на вопросы оппонента

А.С. Авдеева: Глубокоуважаемая Аида Руфатовна, благодарю Вас за отзыв и то время, которое вы потратили на оппонирование. Большое спасибо за вопрос. По первому вопросу: Недавно были получены данные, свидетельствующие о влиянии метотрексата на эпигенетические дефекты функции Т-рег. Эпигенетическая регуляция генов, в первую очередь метилирование ДНК, играет существенную роль в контроле их функции и участвует в экспрессии транскрипционного регулятора Т-рег — FOXP3. Снижение функции Т-рег у пациентов с ранним РА ассоциируется со снижением экспрессии CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte protein 4). Полагают, что механизм, определяющий этот феномен, связан с усилением метилирования фактора транскрипции, располагающегося в промоторном участке гена CTLA-4. Это приводит к нарушению транскрипционной активности и, как следствие, снижению экспрессии CTLA-4. На фоне лечения метотрексатом отмечается усиление экспрессии FOXP3 и CTLA-4, что способствует нормализации супрессивной функции Т-рег. Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта связан со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК. Также необходимо учитывать, что применение метотрексата и ритуксимаба приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов, а следовательно, снижению конверсии Т рег в Th17 лимфоциты. По второму вопросу: Возможно, причина подобных различий — в разном происхождении и эпитопной специфичности АЦБ. Виментин — цитруллинированный белок естественного происхождения, который синтезируется и модифицируется в макрофагах синовиальной оболочки под действием провоспалительных цитокинов. В отличие от синтетического циклического цитруллинированного пептида 2, характеризующегося наличием одного цитруллинированного эпитопа, модифицированный цитруллинированный виментин обладает значительно

большим количеством эпитопов (около 45), способных связываться с антителами. Что касается третьего вопроса: мы не пытались выявить какие-либо профили антител отдельно для раннего и развернутого ревматоидного артрита, не разрабатывали индексы иммунологической активности, в большей степени изучали ассоциацию биомаркеров с эффективностью разных схем терапии, а также как блокирование основных звеньев патогенеза заболевания повлияет на его течение и динамику иммунологических показателей. Могу только отметить, что при развернутом ревматоидном артрите имеются более выраженные иммунологические нарушения - более высокий уровень провоспалительных цитокинов, острофазовых показателей, более низкое содержание и T рег.

А.Р. Бабаева: Большое спасибо за ответы. Полностью удовлетворена.

Р.М. Балабанова: Спасибо большое Аида Руфатовна. А сейчас я с большим удовольствием хочу предоставить слово Князевой Ларисе Александровне.

Л.А. Князева: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальные замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы отсутствуют. Все возникшие вопросы были обсуждены в личной беседе с соискателем. В заключение хотелось бы сказать, что представленная на отзыв диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, академика РАН Насонова Евгения Львовича, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной ревматологии по оценке вклада различных иммунологических нарушений в патогенез РА для разработки персонализированного подхода к ведению данной группы больных. По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пп.9-14), 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».

Р.М. Балабанова: Большое спасибо! Мы сейчас можем провести обсуждение работы. Кто бы хотел выступить? Пожалуйста, Татьяна Валентиновна.

Т.В. Попкова: Я бы хотела поддержать эту работу, т.к. несмотря на фундаментальный характер, она имеет и большое практическое значение. Проведенные исследования предполагают продолжение данного направления работы по поиску новых клеточных и молекулярных биомаркеров патогенеза ревматоидного артрита для персонализации терапии заболевания. Полностью поддерживаю данную работу, на мой взгляд она предполагает дальнейшее продолжение. Соискатель и ее работа полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Р.М. Балабанова: Пожалуйста, профессор Жилев Е.В.

Е.В. Жилев: Слушая данную работу я ощущал восхищение, которое было связано с всеобъемлющим характером исследования. Можно сказать, что это иммунологическая энциклопедия ревматоидного артрита, но написанная для клиницистов. Клиническая иммунология ревматоидного артрита разобрана по всем разделам системы иммунитета: гуморального, клеточного, врожденного, все компоненты проанализированы во всех аспектах, автором определена их прогностическая и диагностическая роль, влияние на терапию, контроль активности, достижение ремиссии. На мой взгляд это действительно потрясающее по фундаментальности и объему исследование. Безусловно поддерживаю данную работу.

Р.М. Балабанова: Пожалуйста, профессор Баранов А.А.

А.А. Баранов: Глубокоуважаемые коллеги, на самом деле хотелось бы поддержать данную работу и сказать, что она является продолжением предыдущих работ, которые мы тут заслушивали – это работы Александра Александровича и Елены Николаевны. Однако необходимо отметить, что данная работа выполнена совершенно на другом уровне, она обобщает все достижения и результаты работы лаборатории клинической иммунологии института. Ее отличает с одной стороны фундаментальная проработка всех механизмов развития ревматоидного артрита, с другой стороны клиническая продуманности и практическая направленность, поэтому я хочу ее поддержать.

Р.М. Балабанова: Спасибо большое уважаемый Андрей Анатольевич! На мой взгляд, мы действительно сегодня заслушали прекрасную работу. Вспоминаю, как Анастасия Сергеевна пришла в ординатуру института ревматологии совсем молодая и неопытная, стала замечательная клиницистом – ревматологом, затем защитила кандидатскую диссертацию. И вот теперь мы видим работу, в которой обозначены практически все цитокины и клетки иммунной системы, участвующие в развитии ревматоидного артрита, оценен вклад этих маркеров в клиническую составляющую, проанализирована их роль в прогнозировании эффективности терапии, что крайне важно для практического здравоохранения. Валентина Александровна всегда нас учила, что каждая научная работа должна быть сделана для практики и как показала Анастасия Сергеевна, эта работа не только научная, но и очень важная работа для практического здравоохранения. Мне бы хотелось ее поддержать.

Поскольку у выступающих не было вопросов, мы переходим к голосованию. Предлагается избрать в состав счетной комиссии следующих членов диссертационного совета: д.м.н. Попкову Т.В., д.м.н., профессора Алексееву Л.И. и д.м.н., профессора Соловьева С.К. Есть другие предложения или возражения? Нет! Голосуем. Кто «за», «против», «воздержался»? Состав счетной комиссии утвержден единогласно. Приступаем к тайному голосованию.

Р.М. Балабанова: Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Попковой Т.В.

Т.В. Попкова: Глубокоуважаемые коллеги! Глубокоуважаемая Римма Михайловна, глубокоуважаемая Анастасия Сергеевна! Я зачитываю протокол счетной комиссии, которая была избрана диссертационным советом. В состав избранной комиссии вошли д.м.н. Попкова Т.В., д.м.н., профессор Алексеева Л.И., д.м.н., профессор Соловьев С.К. Комиссия была избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Авдеевой Анастасии Сергеевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в составе 21 человека. В состав совета дополнительно с правом решающего голоса введены пять человек. Присутствовало на заседании 20 человек, в том числе 15 докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и 5 докторов наук по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология». Роздано бюллетеней – 20, осталось не розданных бюллетеней – 6. Оказалось в урне бюллетеней – 20. Результаты голосования по вопросу о возбуждении ходатайства о присуждении ученой степени доктора медицинских наук Авдеевой Анастасии Сергеевне «За» - 20, «Против» - нет, недействительных бюллетеней – нет. Спасибо!

Р.М. Балабанова: Мы утверждаем протокол счетной комиссии? Кто-«За»? Кто «Против»? Кто воздержался? Принято единогласно. Анастасия Сергеевна, мы вас поздравляем!

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Проект заключения принят единогласно в следующей редакции:

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

- доказано позитивное влияние терапии МТ и РТМ на функциональную активность T рег при РА, Применение МТ приводило к увеличению пропорции и числа Tрег 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 T 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 β , ИЛ-6), хемокинов (IP-10), факторов роста (VEGF) с индексами активности (DAS 28, 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- α , IP-10, IFN- γ), а терапия ингибитором ФНО- α в большей степени влияла на содержание хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 β) и факторов роста (VEGF).

- установлено, что выраженность воспалительных изменений суставов по данным УЗИ коррелировала с повышенным уровнем СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . 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 персонафицировать 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 (IgM РФ, АМЦВ), маркеры деструкции костной ткани (ММП-3), показатели цитокинового профиля (ИЛ-6, ФНО- α , 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 персонафицированной 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.

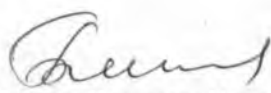
На заседании 20.11.2020 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита» представляет собой научно-

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, 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. Диссертационный совет принял решение присудить Авдеевой Анастасии Сергеевне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 20 докторов наук (15 по специальности 14.01.22 «Ревматология» и 5 по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология»), участвующих в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного
совета, д.м.н., профессор




Римма Михайловна Балабанова

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.


Вера Николаевна Амирджанова

20.11.2020