«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Академик РАН, профессор _____ А.Л. Хохлов

«___» _____ 2024г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Диброва Данила Алексеевича «Клинико-иммунологическая характеристика АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 «Ревматология».

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Диброва Данила Алексеевича посвящена актуальной научно-практической проблеме по изучению клинических и иммунологических характеристик АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита в сопоставлении с АЦЦП-позитивным.

Включение иммунологического критерия, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, в классификационные критерии ACR/EULAR 2010 года улучшило диагностику ревматоидного артрита на ранних стадиях и расширило возможности для определения иммунологических субтипов. Так как большая часть пациентов в реальной клинической практике подвержена АЦЦП-позитивному варианту заболевания, то и накопленная информация по

клиническим, иммунологическим и инструментальным характеристикам ревматоидного артрита в основном отражает особенности этого более распространенного субтипа. Известно, что характер течения заболевания и эффективность терапии варьируются между субтипами, однако закономерности этих различий до конца не ясны. В рамках гипотез для объяснения возникающих противоречий предполагают разную степень выраженности воспалительных реакций и гетерогенность аутоиммунных изменений. При этом имеется очень мало качественных работ, посвященных изучению иммунологический нарушений при АЦЦП-негативном ревматоидном артрите.

В то же время для АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита характерны актуальные специфические проблемы: поздняя диагностика и начало терапии, отсутствие оптимизированных под иммунологический субтип критериев оценки активности и схем лечения. Решение вопроса иммунологических нарушений и механизмов воспаления при АЦЦП-негативном ревматоидном артрите потенциально может помочь персонифицировать комплекс диагностических и терапевтических мероприятий для пациентов. Таким образом, все вышесказанное подтверждает, что диссертационная работа Диброва Данила Алексеевича «Клинико-иммунологическая характеристика АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита» является актуальной и значимой.

Научная новизна исследований, полученных результатов и выводов

В работе Диброва Д.А. впервые в Российской Федерации на пациентах с АЦЦП-негативным вариантом ревматоидного артрита изучена информативность определения белка 14-3-3η, антител к карбамилированным белкам и антител к пептидил-аргинин-дезаминазе 4. Впервые в России проведен сравнительный анализ клинических характеристик АЦЦП-негативного и АЦЦП-позитивного вариантов ревматоидного артрита. Продемонстрированы возможности комплексной оценки воспаления

посредством одновременного определения С-реактивного белка, кальпротектина сыворотки, матриксной металлопротеиназы 3 и белка 14-3-3η у пациентов с АЦЦП-негативным ревматоидным артритом. Впервые установлены ассоциации и корреляции между клиническими и иммунологическими показателями и цитокиновым профилем пациентов с ревматоидным артритом с учетом иммунологических субтипов.

Полученные данные расширяют представления о патогенетической основе ревматоидного артрита и подтверждают гипотезу о гетерогенности иммунологических субтипов заболевания.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой целей и задач, достаточным объемом клинического материала – в исследование включено 160 пациентов, из них 80 пациентов с АЦЦП-негативным вариантом ревматоидного артрита и 80 с АЦЦП-позитивным, а также тщательным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием больных. В работе были использованы как стандартные методы диагностики и оценки активности ревматоидного артрита, так и новые биомаркеры, широкий спектр показателей воспаления и деструкции костной ткани, анализ 27 цитокинов. Методы статистической обработки данных актуальны, адекватны и соответствуют формату исследования. Выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации аргументированы, четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные при выполнении настоящей диссертационной работы, имеют высокий уровень теоретической и практической значимости.

Теоретическая и практическая значимость обоснована тем, что результаты исследования представляют комплексную характеристику АЦЦП-негативного субтипа ревматоидного артрита и позволяют оптимизировать диагностику и оценку активности данного заболевания. Полученные результаты являются основой для усовершенствования подходов по ведению пациентов и разработке персонифицированных методов лечения ревматоидного артрита.

Внедрение и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертационного исследования Диброва Д.А. внедрены в работу Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", а также в учебный процесс кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты и выводы диссертационной работы Диброва Д.А. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения и могут использоваться в практике ревматологов.

Личный вклад автора

Диссертанту Диброву Д.А. принадлежит ведущая роль в проведении данной работы, включая набор пациентов в соответствии с критериями включения и невключения, создании электронной базы данных, проведение анализа современных литературных данных по изучаемой проблеме, статистическую обработку, интерпретацию и сопоставление полученных результатов с данными других авторов, написание текста диссертации и автореферата. Автором лично проведены иммунологические методы

исследования, такие как иммуноферментный анализ, иммунонефелометрия и мультиплексный анализ. Таким образом, личный вклад автора является несомненным и охватывает все ключевые этапы работы.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ: 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 8 тезисов. Результаты работы неоднократно доложены и обсуждены на ревматологических и терапевтических конференциях и съездах, а также отмечены на конкурсе устных выступлений: I место в конкурсе молодых ученых за устный доклад на конгрессе «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022».

Оформление диссертации и автореферата

Диссертационная работа Диброва Д.А. изложена на 166 страницах и написана по традиционному плану: введение, обзор литературы, глава с описанием материалов и методов, глава с результатами собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы. Список литературы включает 13 отечественных и 275 зарубежных источников. Литературные источники современны и соответствуют теме диссертации. Работа иллюстрирована 61 таблицей, 21 рисунком и 2 клиническими примерами. Анализ содержания диссертации показывает, что в ходе работы автор выполнил поставленные задачи, о чем свидетельствуют сделанные выводы и практические рекомендации.

Во введении представлено обоснование актуальности выбранной темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» обобщает уже накопленную по теме диссертационной работы информацию и подтверждает значимость выбранной проблематики.

Глава «Материалы и методы исследования» представлена четко и структурировано. Подробно описаны критерии включения и невключения в исследование, дана всесторонняя характеристика включенных пациентов, использованных методов обследования и статистической обработки данных.

Глава «Результаты собственных исследований» включает характеристику клинических особенностей АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита, оценку показателей воспаления и деструкции костной ткани, изучение информативности новых биомаркеров и исследование цитокинового профиля. Автор подробно и структурировано дает описание клинических, лабораторных и инструментальных характеристик АЦЦП-негативного ревматоидного артрита и последовательно проводит их сопоставление с исследуемыми иммунологическими показателями. Глава иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков, что обуславливает доступность восприятия представленного материала.

В главе «Обсуждение результатов» автор обобщил и интерпретировал собственные данные в сопоставлении с данными отечественных и зарубежных исследователей. Диссертант систематизировал собственные результаты, акцентировал внимание на наиболее важных аспектах и соотнес их с опубликованными авторитетными работами по этому направлению.

По полученным результатам оформлено 5 научных выводов, которые соответствуют целям и задачам исследования.

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.27. Ревматология.

Структура автореферата соответствует правилам оформления и включает общую характеристику работы, основное содержание, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных по теме диссертации, и список сокращений. В автореферате в полном объеме представлены обоснование основных положений и результаты диссертационного исследования.

Существенных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Диброва Данила Алексеевича на тему «Клинико-иммунологическая характеристика АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита», выполненная под руководством доктора медицинских наук Авдеевой Анастасии Сергеевны, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, в которой представлена всесторонняя оценка клинических и иммунологических особенностей АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита в сопоставлении с АЦЦП-позитивным.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Диброва Данила Алексеевича «Клинико-иммунологическая характеристика АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита» полностью соответствует требованиям пункта 9, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней» ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции Постановления Правительства РФ № 62 от 25.01.2024 г.). Автор диссертации заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 «Ревматология».

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры госпитальной терапии с профпатологией федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 3 от «29» октября 2024 г.).

Заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

Доктор медицинских наук, профессор_____Носков Сергей Михайлович

Подпись д.м.н., профессора С.М. Носкова заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

Доктор медицинских наук, профессор_____Мельникова Ирина Михайловна

Контактная информация: федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, телефон +7(4852) 30-56-41, e-mail: rector@ysmu.ru, сайт www.ysmu.ru.

« 29» 10 2024 г.