

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.04.2022 № 15

О присуждении Пейкришвили Наталии Эдуардовне, гражданину
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Полиморфные варианты генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом» по специальности 3.1.19 – эндокринология принята к защите 25.02.2022 г., протокол №12 диссертационным советом 21.1.028.01 (Д 208.054.03), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1619/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 25.01.2022 № 75/нк).

Соискатель Пейкришвили Наталия Эдуардовна 1988 года рождения.

В 2011 году соискатель окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

В 2017 году соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.И. Павлова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-педагогических кадров по специальности 3.1.19 – эндокринология.

Работает врачом-эндокринологом эндокринологического отделения клиники научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний клиники научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.И. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.И. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Шляхто Евгений Владимирович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, генеральный директор.

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра эндокринологии, заведующая;

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и внутренних болезней, профессор дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанном Ворохобиной Натальей Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, указала, что диссертационная работа Пейкришвили Н.Э. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая важное значение для эндокринологии — определение особенностей клинического течения диффузного токсического зоба у больных с различными генотипами однонуклеотидных полиморфизмов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А и выявление предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Стронгина Л.Г. содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы). В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Петуниной Н.А. имеется 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 7 (26/18) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 (24/18) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано (24/18) работ. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах с основными научными результатами диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Пейкришвили, Н.Э. Варианты С-572G гена интерлейкина-6 и С-1112Т гена интерлейкина-13 и особенности клинического течения диффузного токсического зоба / Н.Э. Пейкришвили, С.В. Дора, А.Р. Волкова, А.А. Пантелева, С.Н. Пчелина, Е.В. Шляхто // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. – 2017. – Т. XXIV, № 2. – С. 40-45.
2. Волкова, А.Р. Роль полиморфизма rs12976445 гена *MIR125A* в клиническом течении диффузного токсического зоба: ретроспективное клиническое исследование / А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, С.В. Дора, И.М. Абрамова, Г.Г. Алламова // Фарматека. – 2020. – № 4. – С. 64-68.
3. Дора, С.В. Современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения диффузного токсического зоба / С.В. Дора, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, М.Б. Гудиева // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2014. – Т. XXI, № 3. – С. 18-20.
4. Дора, С.В. Оценка морфологических показателей у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / С.В. Дора, М.Г. Рыбакова, М.Б. Гудиева, Г.В. Семикова, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. – 2015 – Т. XXII, № 1. – С. 68-70.
5. Дора, С.В. Послеоперационная гипокальциемия у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / С.В. Дора, М.Б. Гудиева, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, Е.С. Шилова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 52, № 4. – С. 109-112.
6. Гудиева, М.Б. Профилактика послеоперационной гипокальциемии у больных диффузным токсическим зобом / М.Б. Гудиева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, Е.С. Шилова // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. XXIII, № 2. – С. 59-61.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней имени профессора Б.И. Шулутко ЧОУВО «СПбМСИ» Шемеровского **Константина Александровича** (г. Санкт-Петербург);

доктора медицинских наук, доцента, начальника 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), нештатного главного эндокринолога Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации **Салухова Владимира Владимировича** (г. Санкт-Петербург);

В отзывах указано, что диссертационная работа Пейкришвили Н.Э. является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи – выявление молекулярно-генетических предикторов рецидива диффузного токсического зоба на фоне консервативного лечения.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой научной компетентностью и большим практическим опытом в области эндокринологии, наличием публикаций и схожих тематических исследований по диффузному токсическому зобу и по вопросу роли молекулярно-генетических факторов в клиническом течении заболевания. Сотрудники ведущей организации и официальные оппоненты публикуют свои работы в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная концепция, обогащающая и дополняющая научные данные о роли иммуногенетических факторов в клиническом течении диффузного токсического зоба;

предложено использование генотипирования полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А для выявления

групп высокого риска рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии диффузного токсического зоба на фоне консервативного лечения;

доказана ассоциация уровней антител к рецепторам ТТГ, свободных Т3 и Т4, объема щитовидной железы, эндокринной офтальмопатии и полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А с особенностями клинического течения диффузного токсического зоба у жителей Санкт-Петербурга;

установлено, что распределение генотипов и встречаемость аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом и среди лиц без диффузного токсического зоба не различаются;

введены дополнительные генетические маркеры прогнозирования риска рецидива и отсутствия ремиссии диффузного токсического зоба на фоне отмены консервативного лечения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о патогенезе диффузного токсического зоба, о причинах развития рецидива синдрома тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии диффузного токсического зоба;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих современных клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования и статистического анализа для выявления факторов риска и независимых предикторов неблагоприятного исхода у больных диффузным токсическим зобом, получавших консервативное лечение;

изложены результаты ретроспективного и проспективного наблюдения за больными диффузным токсическим зобом, проанализирована динамика лабораторных и инструментальных показателей на фоне проведения медикаментозного лечения; представлены доказательства того, что существует взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и

микроРНК-125А с особенностями клинического течения диффузного токсического зоба – с частотой достижения ремиссии и развития рецидива заболевания;

раскрыта проблема низкой эффективности консервативного лечения в обследованной группе больных диффузным токсическим зобом г. Санкт-Петербурга;

изучены новые факторы, влияющие на патогенез диффузного токсического зоба и эффективность терапии антитиреоидными препаратами, определяющие частоту развития рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии диффузного токсического зоба в обследованной группе пациентов;

проведена модернизация существующего подхода к прогнозированию эффективности консервативного лечения и к проведению молекулярно-генетического обследования больных диффузным токсическим зобом.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены рекомендации по исследованию полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А для выявления групп высокого риска рецидива заболевания на фоне консервативного лечения;

показано, что в прогнозировании рецидива диффузного токсического зоба на фоне отмены лечения важное значение имеют уровни свободного Т3, антител к рецепторам ТТГ, объем щитовидной железы. Уточнены пороговые значения данных факторов-предикторов рецидива заболевания;

определены перспективы улучшения результатов консервативного лечения диффузного токсического зоба;

созданы практические рекомендации по определению дополнительных генетических факторов риска неблагоприятного течения диффузного токсического зоба;

выявлено, что носительство аллеля -572G (rs1800796 полиморфизм) гена интерлейкина-6, генотипа С-1112С (rs12976445 полиморфизм) гена интерлейкина-13, генотипа ТТ (rs12976445 полиморфизм) гена микроРНК-125А

ассоциируется с повышением риска рецидива тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии в 3,6, 2,3 и 2,6 раза, соответственно.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, использованы адекватные методы статистической обработки данных, исследование выполнено на достаточном по объему материале исследования (270 пациентов с диффузным токсическим зобом и 200 человек, которые составили группу сравнения) с проведением обследования при помощи адекватных лабораторных и инструментальных методов с учетом поставленных задач;

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами диссертационного исследования;

идея исследования базируется на анализе большого объема отечественной и зарубежной литературы в области эндокринологии, а также собственной клинической практики и практики ведущих клиницистов, описанной в периодических специализированных изданиях.

Личный вклад соискателя состоит в участии во всех этапах работы, в том числе в обосновании актуальности темы, формулировании цели, задач, разработке дизайна исследования, получении данных при обследовании пациентов, в самостоятельном выполнении всех этапов молекулярно-генетического исследования, создании базы данных, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе; формулировании выводов, положений и рекомендаций, значимых как для науки, так и для клинической эндокринологии.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Пейкришвили Н.Э. полностью ответила на все заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 27.04.2022 года диссертационный совет 21.1.028.01 (Д 208.054.03) принял решение присудить Пейкришвили Наталии Эдуардовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 –

эндокринология за решение научной задачи: выявление особенностей клинического течения диффузного токсического зоба на фоне консервативного лечения у больных с различными генотипами однонуклеотидных полиморфизмов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.19 — эндокринология, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03)
доктор медицинских наук,
профессор



Гринева Е.Н.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03)
кандидат медицинских наук,
доцент

Леонова И.А.

27.04.2022