

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 21.12.2023 г. № 236

**О присуждении Старостиной Евгении Александровне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с COVID-19, получавших генно-инженерную терапию» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 13.10.2023 г. (протокол № 232/3) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Старостина Евгения Александровна, 1994 года рождения, в 2018 году окончила лечебный факультет ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело», диплом с отличием. С 2018 по 2020 год проходила обучение в клинической ординатуре, а затем с 2020 по 2023 г - в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, по специальности эндокринология.

С 2022 года по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» Минздрава России в должности врача-эндокринолога в отделении нейроэндокринологии Института клинической эндокринологии.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Трошина Екатерина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Официальные оппоненты:

- **Демидова Татьяна Юльевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Маркова Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая эндокринологическим отделением Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Марковой Т.Н. были обсуждены следующие вопросы:

1. Вами выделяется новая нозологическая форма тиреопатий: SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит, однако не было проведено УЗИ щитовидной железы, какие Вы предполагаете возможные изменения структуры щитовидной железы в остром периоде COVID-19, которые

могут проявиться на УЗИ щитовидной железы, есть ли показания к данному исследованию в острый период COVID-19 для подтверждения диагноза?

Предполагаемыми эхографическими изменениями на УЗИ щитовидной железы у пациентов с SARS-CoV-2-атипичным тиреоидитом являются гипоехогенные зоны и сниженная васкуляризация ткани щитовидной железы. Для поставки диагноза SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит должны быть соблюдены один главный диагностический критерий и один дополнительный. Главными критериями поставки диагноза SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит являются тиреотоксикоз при лабораторном исследовании и визуализация зон деструкции ткани щитовидной железы по данным УЗИ щитовидной железы, дополнительными — низкий захват радиоактивного йода по данным скинтиграфии щитовидной железы, боль в области шеи, трудности при глотании, а также повышение воспалительных маркеров (СОЭ или С-реактивного белка).

2. Можно ли считать, что, если у пациента в остром периоде COVID-19 уровень Т4св. > 13,78 пмоль/л, то это будет показанием для назначения тоцилизумаба в том числе и с целью предотвращения развития тиреоидита?

Мы однозначно можем рекомендовать динамический контроль уровней ТТГ, Т4св. и АТ ТПО в периоде реконвалесценции через 6 месяцев после COVID-19 при уровне Т4св. > 13,78 пмоль/л, однако с целью определения показаний для терапии COVID-19 тоцилизумабом, основываясь на уровень Т4св., требуются дополнительные исследования.

Ведущая организация - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В положительном отзыве, подписанным доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии №1 Института клинического медицины им. Н.В. Склифосовского Калашниковой Мариной Фёдоровной,

указано, что диссертационная работа Старостиной Евгении Александровны на тему: «Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с COVID-19, получавших генно-инженерную терапию», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является законченной научно – квалификационной работой, в которой затронута важная научно-практическая тематика - патогенетические ассоциации нарушений функции щитовидной железы и новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, а также частота развития и характеристики, ассоциированных с COVID-19 тиреопатий, что имеет важное значение для развития эндокринологии. Данная работа может послужить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований. Результаты диссертации могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении.

Соискатель имеет 17 научных публикаций, из них по теме диссертации – 7, в том числе в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ – 3. Работы посвящены проблемам патогенеза, диагностике, определению клинических и эпидемиологических характеристик нарушений функции щитовидной железы вследствие COVID-19, полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах и тезисах конференции с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

Общий объем научных изданий составляет 8,3 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19 / **Е. А. Колпакова (Старостина), А. Р.**

Елфимова, Л. В. Никанкина, Е. А. Трошина. – DOI 10.26442/00403660.2022.10.201879 // Терапевтический архив. – 2022. – № 10 (94). – Р. 1136–1142.

2. Новая инфекция SARS-CoV-2 –возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / **Е. А. Колпакова (Старостина)**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, И. Н. Дьяков, К. К. Бушкова, Е. А. Трошина. – DOI 10.14341/ket12740 // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 4–12.

3. Развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита у пациента с тяжелым течением COVID-19 / **Е. А. Колпакова (Старостина)**, А. А. Вознесенская, Э. А. Метревели, Л. В. Никанкина, Е. А. Трошина. – DOI 10.14341/ket12745 // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 23–28.

4. PSAT235 The Role of Systemic Immune Activation in the Development of Thyroid Dysfunction in COVID-19 / **Evgenia Kolpakova (Starostina)**, Alina Elfimova, Larisa Nikankina, Ekaterina Troshina. – DOI 10.1210/jendso/bvac150.1662 // Journal of the Endocrine Society. – 2022 November-December. – Vol. 6, suppl. 1. – P. A803.

5. 90 EP953 COVID-19 – a trigger of autoimmune thyropathy disorders?/ **Е. А. Kolpakova (Starostina)**, A. R. Elfimova, L. V. Nikankina, E. A. Troshina. – DOI: 10.1530/endo-abs.90.EP953 // Endocrine Abstracts – 2023.

6. Новая инфекция SARS-Cov-2 – возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / **Е. А. Колпакова (Старостина)**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, И. Н. Дьяков, К. К. Бушкова, Е. А. Трошина // X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – 2023.

7. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19 / **Е. А. Колпакова (Старостина)**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, И. Н. Дьяков, К. К. Бушкова, Е. А. Трошина // IV

(XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» – 2021.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. **Мкртумян Ашота Мусаеловича**, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
2. **Козлова Ивана Генриховича**, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств, вице-президента Российского научного общества иммунологов;
3. **Бургасовой Ольги Александровны**, доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы";
4. **Салухова Владимира Владимировича**, доктора медицинских наук, доцента, начальника Первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, главного внештатного эндокринолога ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Старостиной Евгении Александровны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии по вопросам диагностики и лечения пациентов с нарушениями функции щитовидной железы, а также эндокринопатий вследствие COVID-19. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента **Демидовой Татьяны Юльевны** являются следующие:

1. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С., Ладыгина Д.О. Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной дисфункцией щитовидной железы. Новости Европейской тиреоидологической ассоциации 2018 г. // РМЖ – 2018;11(II):101-104.
2. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии // Ожирение и метаболизм – 2020;17(4):375-384. – DOI:10.14341/omet12663.
3. Грановская М.В., Демидова Т.Ю., Заславская К.Я., Балыкова Л.А. Направленная терапия COVID-19 в амбулаторно-поликлинической практике // Терапия – 2020; Т.6: 8 (42): 74-89 – DOI: 10.18565/therapy.2020.8.74-89.
4. Титова В.В., Демидова Т.Ю., Чернышева И.С. Особенности диагностики подострого тиреоидита в эпоху пандемии COVID-19. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология – 2022;18(4):20-22. – DOI: 10.14341/ket12753.
5. Ушакова Ф.О., Демидова Т.Ю., Абдухамидова Х.К.К., Энхтайван Б., Переходов С.Н. Влияние функционального состояния щитовидной железы на риск развития гестационного сахарного диабета // Терапия. - 2020. -Т. 6. №8 (42).-С. 23-29 – DOI: 10.18565/therapy.2020.8.23-29.
6. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б., Ойноткинова О.Ш. Ретроспективный анализ клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии // Терапевтический архив – Т. 2021; 93 (10): 1193–1202. – DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201072.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента **Марковой Татьяны Николаевны** являются следующие:

1. Зелтынь-Абрамов Е.М., Лысенко М.А., Фролова Н.Ф., Маркова Т.Н., Белавина Н.И., Клочкова Н.Н., Кондрашкина С.В., Исхаков Р.Т., Ушакова А.И. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек // Сахарный диабет – 2021;24(1):17-31 – DOI:10.14341/DM12688.

2. Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Иванова А.А., Павлова Е.С., Пономарева А.А., Чибисова В.В., Исаев Т.К., Синявкин Д.О., Мкртумян А.М. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Сахарный диабет – 2021;24(3):222-230 – DOI:10.14341/DM12712.

3. Маркова Т.Н., Анчутина А.А., Бодранец А.А. Влияние ожирения на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов // Альманах клинической медицины – 2022;50(8):471–480 – DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-060.

4. Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., Кичигин В.А., Арефьева Н.А. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // Эндокринология: новости, мнения, обучение – 2022. Т. 11, № 1. С. 8–16. – DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16.

5. Маркова Т.Н., Бельцевич Д.Г., Калиничева Е.А., Кошкодан А., Салаватова Н.М., Гаунова К.А. Особенности ведения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом в реальной клинической практике // Эндокринная хирургия – 2022;16(1):29-34. – DOI: 10.14341/serg12732

6. Маркова Т.Н., Стас М.С., Чибисова В.В., Анчутина А.А. Трудности дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена у больных коронавирусной инфекцией в реальной клинической

практике // Consilium Medicum – 2023;25(4):241–246 – DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202216.

Основные работы **Ведущей организации** по теме диссертации:

1. Cold-adapted SARS-CoV-2 variants with different temperature sensitivity exhibit an attenuated phenotype and confer protective immunity / E. Faizuloev, A. Gracheva, E. Korchevaya [et al.] // Vaccine. – 2023. – Vol. 41, No. 4. – P. 892-902. – DOI 10.1016/j.vaccine.2022.12.019
2. Treatment of COVID-19 patients with a SARS-CoV-2-specific siRNA-peptide dendrimer formulation / M. R. Khaitov, A. Nikonova, I. A. Kofiadi [et al.] // Allergy. – 2023. – Vol. 78, No. 6. – P. 1639-1653. – DOI 10.1111/all.15663.
3. Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах / С. Н. Авдеев, В. В. Гайнитдинова, А. А. Позднякова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 1. – С. 57-65. – DOI 10.26442/00403660.2023.01.202049.
4. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами / А. А. Роппельт, М. С. Лебедкина, А. А. Чернов [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 1. – С. 78-84. – DOI 10.26442/00403660.2023.01.202088.
5. Бремя COVID-19 в гетерогенной популяции иммунокомпрометированных пациентов - реалии постпандемии / С. Н. Авдеев, В. П. Чуланов, Е. И. Алексеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 8. – С. 722-729. – DOI 10.26442/00403660.2023.08.202391.
6. Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевимаба при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском

прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования / М. С. Лебедкина, Д. С. Фомина, З. Ю. Мутовина [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 6. – С. 494-499. – DOI 10.26442/00403660.2023.06.202297.

7. Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19 / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, А. И. Тарзимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 7. – С. 548-553. – DOI 10.26442/00403660.2023.07.202292.

8. Клинико-экономический анализ применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 / М. В. Журавлева, В. П. Чуланов, Ю. В. Гагарина, Е. А. Шабалина // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 1. – С. 66-77. – DOI 10.26442/00403660.2023.01.202065.

9. Клинический случай комбинированного лечения функциональной автономии щитовидной железы / У. В. Буйваленко, М. С. Шеремета, И. В. Ким [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 23-28. – DOI 10.14341/serg12737.

10. Михалкова, Д. Ю. Ревматологические маски гипотиреоза / Д. Ю. Михалкова, А. В. Витебская // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 77-83. – DOI 10.31550/1727-2378-2023-22-4-77-83.

Диссертационный совет отмечает, что в ходе выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, раскрывающая особенности COVID-19-ассоциированных нарушений функции щитовидной железы, в частности, нового патологического состояния – SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита,

доказано наличие ассоциации функциональных нарушений щитовидной железы и COVID-19 как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции после инфекционного заболевания,

предложен новый алгоритм динамического наблюдения за пациентами в периоде реконвалесценции после COVID-19.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

впервые в мире проведена динамическая оценка функции щитовидной железы и исследован широкий спектр сигнальных молекул иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19,

применительно к проблематике диссертации **результативно использована** технология проточного мультиплексного иммуноанализа;

изучены частота развития и клинические особенности COVID-19-ассоциированных тиреопатий, в частности нового патологического состояния – SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, а также особенности цитокинового пула у перенесших COVID-19.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

разработан и внедрен алгоритм наблюдения за функцией щитовидной железы у пациентов, перенесших COVID-19,

определены конкретные временные интервалы контроля показателей тиреоидной функции и предиктор динамики уровня антитиреоидных антител в период реконвалесценции после COVID-19,

представлено отрезное значение уровня Т4_{св.} в остром периоде болезни, которое может быть использовано в качестве прогностического маркера при оценке риска развития аутоиммунного поражения щитовидной, индуцированного COVID-19.

Диссертационная работа Старостиной Е.А. значительно расширяет современные представления о патогенетических ассоциациях нарушений функции щитовидной железы и COVID-19 и частоте развития и характеристик, ассоциированных с COVID-19 тиреопатий, что имеет важное значение для развития эндокринологии и может послужить основой для дальнейших клинических исследований по указанной тематике в научно-

исследовательских организациях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается соответствием дизайна исследования поставленным задачам; проведением лабораторных исследований в сертифицированной лаборатории; использованием современных статистических методов обработки данных, соответствующих объемам наблюдений и решаемым задачам; сопоставлением результатов собственного исследования с актуальными научно-исследовательскими данными и отсутствием противоречий с ними.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в остром периоде болезни, организации и сборе биологического материала для исследования, а также консультировании пациентов с проведением соответствующего обследования в периоде реконвалесценции после COVID-19. Соискатель участвовал в планировании дизайна исследования, выполнении анализа данных литературы; формировании выборки пациентов; обработке, анализе и интерпретации данных. Соискателем осуществлялись систематизация и анализ результатов исследования; подготовка и изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Соискателем выполнена подготовка и представление устных и постерных докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

Диссертация Старостиной Евгении Александровны «Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с COVID-19, получавших генно-инженерную терапию» соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями

от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 18.03.2023 г. № 415. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению патогенетических ассоциаций между нарушением функции щитовидной железы и новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, а также оценке частоты развития и характеристик, ассоциированных с COVID-19 тиреопатий, что имеет важное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 21 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Старостиной Евгении Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 23 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,

академик РАН

Дедов Иван Иванович

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«22» декабря 2023 г.