

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук Корсунской Ирины Марковны на диссертационную работу Тавитовой Аланы Руслановны на тему: «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология в Диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы: «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» не вызывает сомнений. Распространенность витилиго в мировой популяции составляет 4%, а неуклонный рост заболеваемости определяет медико-социальную значимость витилиго в современной дерматологии. По мнению большинства авторов, одно из основных мест в патогенезе витилиго занимают иммунные нарушения. Известно, что IL-17 увеличивает митохондриальную дисфункцию клеток. Таким образом, кератиноциты начинают высвобождать следующие провоспалительные цитокины: IL-1 β , IL-6, TNF- α , влияя на активацию аутореактивных Т-клеток и ферментативную активность, приводя к гибели меланоцитов. Известно также, что IFN-индуцированный хемокин CXCL10 и его рецептор CXCR3, экспрессируемый на аутореактивных CD81 Т-клетках в крови и в коже у больных витилиго играют большую роль в Т-клеточной активации.

В настоящее время, существующие методы лечения, такие как: топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина (при ограниченных поражениях), узкополосное ультрафиолетовое излучение (УФБ-311нм), системные кортикостероиды в виде пульс-терапии не гарантируют положительного результата, в том числе остановку прогрессирования процесса, репигментацию. В связи с этим целесообразен поиск других средств, оказывающих иммуносупрессивное действие, но обладающих менее выраженными побочными эффектами.

Метотрексат является антиметаболитом, в основе его механизма действия лежит супрессия транскрипционного фактора, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа.

В современной дерматологии имеются единичные работы по применению метотрексата при витилиго, однако ввиду небольшой выборки целесообразно проведение дополнительных исследований с большим числом исследуемых и под контролем динамики показателей иммунного статуса.

Изучение влияния метотрексата на патогенетические механизмы развития витилиго является актуальной задачей, а разработка эффективных и безопасных схем терапии представляет важную практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В данной научно-исследовательской работе проведено рандомизированное проспективное когортное сравнительное исследование, включающее 77 пациентов, страдающих несегментарным витилиго. В проведённом исследовании для диагностики и лечения были использованы такие методы, как клинический, лабораторный, цифровой, физиотерапевтический. Используемые в ходе исследования методы диагностики информативны и научно обоснованы. Статистический анализ

полученных результатов проводился с помощью современных высокодостоверных программ.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность исследования определяется достаточным материалом (77 пациентов), информативными и точными методами диагностики и статистического анализа исходных данных и результатов.

Впервые в анализе иммунного статуса отражена роль хемокинов в патогенезе витилиго, а именно, определена концентрация и динамика хемокинов CXCL9, CXCL10 в сыворотке крови до и после лечения. Проведен комплексный анализ патогенетических биомаркеров витилиго с отбором наиболее значимых. Изучены изменения иммунологического статуса: цитокинового профиля (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, γ -IFN, α -IFN, TNF- α).

Впервые изучено действие метотрексата на клиническую картину витилиго: а) прогрессирование; б) репигментацию.

Впервые разработана схема лечения метотрексатом больных с несегментарным витилиго.

Впервые проведена оценка эффективности применения метотрексата в лечении витилиго.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности метотрексата в лечении несегментарного витилиго в комплексе с УФБ-311нм и монотерапии УФБ-311 нм.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В ходе клинико-лабораторного исследования пациентов с несегментарным витилиго выявлены основные биохимические маркеры активности заболевания, способствующие прогрессированию кожного процесса и торпидности к проводимой терапии. Определена роль хемокинов

CXCL9 и CXCL10, как медиаторов иммунных реакций при витилиго, которые могут служить предикторами динамики кожного процесса и ответа на проводимую терапию ввиду своей корреляции с площадью поражения. Продемонстрирована динамика показателей иммунного статуса после проведенного курса терапии метотрексатом и до его назначения.

Разработаны безопасные и эффективные схемы лечения метотрексатом в комбинации с УФБ-терапией, которые привели к более ранней стабилизации процесса, выраженному эффекту у 31% пациентов и к умеренному эффекту у 44% пациентов. Определена оптимальная доза метотрексата для оказания специализированной помощи пациентам с витилиго.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую и педагогическую работы кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственных медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология, отрасли наук, в соответствии с пунктом 4 и 7 паспорта научной специальности.

Количество печатных работ

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в научном издании, включенном в

международную, индексируемую базу данных Scopus, 2 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, использованных в исследовании, собственных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Список литературы включает 134 источника, в том числе 12 отечественных и 122 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 11 рисунками, 4 графиками.

Диссертация содержит совокупность новых научных результатов и положений, имеет внутреннее единство, и свидетельствует о личном вкладе в науку. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, что соответствует установленным требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

В разделе «Введение» представлена актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования. Поставленные задачи реальны и выполнимы. Аспирант обозначила научную новизну и основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы даны представления об этиологии и патогенезе витилиго, а также описаны современные методы терапии данного заболевания. Это свидетельствует о хорошей ориентированности диссертанта в изучаемой проблеме и умении анализировать отечественную и зарубежную литературу.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В научной работе проведено тщательное обследование пациентов. Соответствующие задачам клинические, лабораторные и статистические методы исследования позволили диссертанту изучить проблему.

Третья глава посвящена результатам исследования, а именно изучению влияния метотрексата на иммунный статус пациентов с витилиго, влиянию заболевания на качество жизни пациентов. В данной работе впервые проведен комплексный анализ патогенетических биомаркеров витилиго с отбором наиболее значимых. Выявлены корреляционные связи между лабораторными показателями и площадью поражения. Установлена взаимосвязь между качеством жизни и распространенностью процесса. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности метотрексата в сочетании с УФВ-терапией и монофототерапии УФВ-311нм в лечении несегментарного витилиго. Разработана безопасная и эффективная схема применения метотрексата при витилиго.

Выводы написаны логично и обоснованно, вытекают из содержания диссертации и резюмируют основные положения, выносимые на защиту.

Таким образом, диссертация Тавитовой А.Р. характеризуется внутренним логическим единством полученных результатов. Автором продумана структура исследования: задачи, обзор литературы, использованные материалы и методы, собственные данные и интерпретация результатов исследования тесно взаимосвязаны между собой единой целью по изучению влияния метотрексата на иммунный профиль пациентов с витилиго.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в соответствии с требованием к его оформлению и полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Тавитовой Аланы Руслановны представляет значимый практический потенциал. Работа построена на детальном статистическом расчете, материалы, методы и результаты исследования интерпретированы подробно. Принципиальных замечаний по выполнению диссертационной работы нет, можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки, не влияющие на качество проведенной работы.

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертационной работы Тавитовой Аланы Руслановны «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, можно утверждать, что по своей актуальности, новизне результатов, теоретической и практической значимости, диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – клинико-лабораторная оценка эффективности применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго.

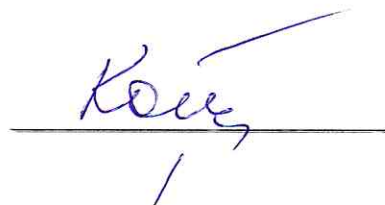
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, методическому уровню выполненного исследования диссертация полностью соответствует всем критериям и требованиям, изложенным в п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Тавитова Алана Руслановна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.23. Дерматовенерология), профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук

Корсунская Ирина Марковна



Подлинность подписи д.м.н., профессора Корсунской И. М. «заверяю»

Ученый секретарь ФГБУН ЦТП ФХФ РАН
кандидат биологических наук

Кольцова Е. М.



«21» апреля 2023г.
Адрес организации: 109029, г. Москва,
ул. Средняя Калитниковская, д. 30
Тел. 8(495)678-31-16
Email: info@ctppcp.ru