

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

_____ А.А. Свистунов

_____ 20 23 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Handwritten signature in blue ink.

Тавитова Алана Руслановна, 1994 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо-Осетинскую государственную медицинскую академию Минздрава России в 2017 году по специальности «31.05.02 Педиатрия».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.10 Кожные и венерические болезни. Отчислена из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1524/ Ао от «2» августа 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 по настоящее время года работает в должности врача-дерматовенеролога в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Ломоносов Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Тавитовой Аланы Руслановны на тему «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Витилиго не является жизнеугрожающим заболеванием, однако данная патология и в настоящее время считается крайне актуальной проблемой, так как оказывает значительное психосоматическое воздействие на пациентов, в том числе детского населения, нарушая их психо-социальную адаптацию, оказывая влияние на физиологические системы организма, что в последующем служит причиной многих тяжелых заболеваний (гипертоническая болезнь, патология желудочно-кишечного тракта и др.). Зачастую витилиго является предиктором и проявлением множества иных патологических состояний. По данным современных исследований более 50% респондентов считают, что витилиго умеренно или сильно влияет на качество жизни пациентов, что коррелирует с локализацией и площадью поражения. Важность витилиго обусловлена в основном последующими соматическими, социальными и психологическими проблемами, а не клиническими дерматологическими осложнениями.

Распространенность витилиго в мировой популяции достигает 4%. По мнению большинства авторов, одно из основных мест в патогенезе витилиго занимают иммунные нарушения. Известно, что интерлейкин-17 увеличивает митохондриальную дисфункцию клеток. Таким образом, кератиноциты начинают высвобождать следующие провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , влияя на активацию аутореактивных Т-клеток и ферментативную активность, приводя к гибели меланоцитов. Также известно, что интерферон-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 существуют методы лечения, включающие топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина (при ограниченных поражениях), узкополосное ультрафиолетовое излучение (УФБ-311нм), системные кортикостероиды в виде пульс-терапии, но, несмотря на то что появляются новые методы терапии, актуальных схем лечения, которые бы гарантировали положительный результат, в том числе остановку прогрессирования процесса, репигментацию очагов витилиго, не существует. В связи с этим целесообразен поиск других средств, оказывающих иммуносупрессивное действие, но обладающих менее выраженными побочными эффектами, меньшим числом противопоказаний, но которые бы явились достойной альтернативой кортикостероидной терапии.

Метотрексат, как известно, является антиметаболитом и применяется в лечении онкопатологии, аутоиммунных заболеваний и т.д. В основе его механизма действия лежит супрессия фактора некроза опухоли- α индуцированной активации NF- κ B (транскрипционный фактор).

Современное научное дерматологическое сообщество проводит исследования, нацеленные на поиск патогенетически направленных методов терапии. Опубликованы работы, демонстрирующие значительную положительную динамику при применении метотрексата у больных витилиго, не чувствительных к терапии системными кортикостероидами. В проводимых исследованиях побочных эффектов при лечении больных метотрексатом не отмечалось. Однако исследования проводились на небольшой выборке пациентов, а влияние препарата на иммунологический профиль не оценивалось. Таким образом, внедрение метотрексата в практическую деятельность, безопасное и эффективное его применение в лечении больных витилиго, требует дополнительных исследований, направленных на

определение оптимальных доз метотрексата и длительности его применения при витилиго.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором проведён сбор и последующий анализ исходных данных, проведена научно-экспериментальная работа, интерпретированы и изложены полученные в ходе исследования результаты, разработан инновационный безопасный и эффективный метод терапии прогрессирующего несегментарного витилиго, определены перспективные биомаркеры витилиго, подготовлены и опубликованы статьи по теме научно-квалификационной работы, в том числе по основным результатам исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, наличием групп сравнения и группы практически здоровых доноров, современными методами исследования (клинический, иммунологический), использованием специализированных программных обеспечений (JASP (Version 0.14.1), jamovi (Version 1.6), Palaeontologia Electronica 4(1): 9 pp, R package (Version 0.5.0, version 0.1.5, version 1.0-5)) и современных универсальных непараметрических (рандомизационно-перестановочные) алгоритмов построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло. Результаты исследования научно обоснованы. Проведена проверка первичной документации (амбулаторные карты, фотофиксация до и после лечения, лабораторные данные, таблица первичных данных, протоколы исследования).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведен комплексный анализ патогенетических биомаркеров витилиго с отбором наиболее значимых. Изучены изменения иммунологического статуса: цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, γ -ИФН, α -ИФН, ФНО- α , CXCL9, CXCL10) в сыворотке крови.

Изучено действие метотрексата на клиническую картину витилиго:
а) прогрессию; б) репигментацию.

Разработана схема лечения метотрексатом больных с несегментарным витилиго.

Проведена оценка эффективности применения метотрексата в лечении витилиго.

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

- **Практическая значимость проведенных исследований**

В ходе клинико-лабораторного исследования пациентов с несегментарным витилиго выявлены новые диагностические биомаркеры активности заболевания, подавление активности которых может способствовать репигментации очагов витилиго и предотвращению прогрессирования кожного процесса.

Разработаны безопасные и эффективные схемы лечения прогрессирующего несегментарного витилиго, определена оптимальная доза метотрексата для оказания специализированной помощи пациентам с витилиго.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научно-квалификационной работы определяется подробным раскрытием темы научного исследования. Данная научная работа развивает и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором рекомендации по диагностике и лечению прогрессирующего несегментарного витилиго являются перспективными в дерматологии. Основные положения проведенного исследования служат развитию научных основ и могут использоваться в повседневной дерматологической практике.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Тавитовой Аланы Руслановны на тему «Клинико-патогенетическая

оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» внедрены и используются в учебном процессе (акт № 115 от 30.06.2022) кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Тавитовой Аланы Руслановны на тему «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» внедрены в лечебный процесс (акт № 114 от 30.06.2022) лечебно-диагностического отделения клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ№2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» (исполнитель – Тавитова Алана Руслановна). Выписка из протокола № 04-20 заседания Локального этического комитета от 11.03.2020.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Тавитовой Аланы Руслановны «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» соответствует специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2021, 24 (5), с. 451-459.

2) Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2021, 24 (7).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) Tavitova A., Valle Y., Lomonosov K. Using methotrexate in the treatment of advanced vitiligo. Journal of Cosmetic Dermatology. 2022; P. 1-3. DOI: 10.1111/jocd.15524

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Тавитова А.Р., Гаджимирзаева Т.С., Чигирёва М.А., Ломоносов К.М. По материалам 28-го Конгресса Европейской академии дерматологии и венерологии, 9–13 октября 2019 г., Испания, Мадрид. Витилиго. Современное состояние проблемы. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2019, 22 (3-4), с. 129-133.

2) Тавитова А.Р., Криницына А.А., Ломоносов К.М. Перспективы применения биологических препаратов при витилиго. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2020, 23 (1), с. 39-42.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Ломоносов К.М., Тавитова А.Р. Прогрессирующая репигментация очагов витилиго при терапии метотрексатом артериита Такаясу. XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи». Сборник тезисов, 2020, с. 44-45.

2) Тавитова А.Р. Случаи коморбидности аутоиммунных заболеваний при витилиго. X Международная (XV Всероссийская) практическая медицинская конференция студентов и молодых учёных. Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...», 2020, с. 119-120.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Ломоносов К.М., Тавитова А.Р. Прогрессирующая репигментация очагов витилиго при терапии метотрексатом артериита Такаясу. XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи». – Москва. - 30-31 января 2020.

2) Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Возможности применения метотрексата в лечении витилиго. Научно-практическая конференция «Дерматология и косметология: от инновации к практике». – Москва. – 29 апреля 2021.

3) Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Применение метотрексата в лечении витилиго. VII Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань. – 7 октября 2021.

4) Тавитова А.Р. Клинико-лабораторная эффективность метотрексата в терапии прогрессирующего несегментарного витилиго. XXXIX Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. Доказательная дерматология – настоящее и будущее». – Москва. – 13 мая 2022.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п.21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 года № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Тавитовой Аланы Руслановны «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Заключение принято на заседании кафедры кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 14 чел.

Результаты голосования: «за» – 14 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 12 от 31 января 2023 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой кожных и венерических
болезней имени В.А. Рахманова Института
клинической медицины Федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации

О.Ю. Олисова