

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель директора по научной  
работе ФГБУ «ГНЦДК»

Минздрава России, д.б.н.

В.С. Соломка

« 30 » ноября 2022 г.



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на основании решения заседания научно-практической конференции Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в отделе дерматологии и отделе лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Артамонова Ольга Григорьевна, 1988 года рождения, гражданство РФ, с отличием окончила ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2012 году по специальности «Педиатрия».

В 2017 году зачислена ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ 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 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1511/ГНЦ от 01.11.2022 г. выдана ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2020 года работает в должности младшего научного сотрудника ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

**Научный руководитель:**

Карамова Арфеня Эдуардовна, доцент, к.м.н., заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. – Дерматовенерология, принято следующее заключение:

**Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Артамоновой О.Г. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, заключающейся в поиске предикторов эффективности терапии псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) и разработке, на основании полученных данных, персонализированного подхода терапии больных препаратом апремиласт, что имеет важное научно-практическое значение для дерматовенерологии, соответствует критериям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям и может быть представлена к официальной защите.

**Актуальность темы диссертационного исследования**

Терапия псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести таргетными препаратами в ряде случаев сопровождается неэффективностью проводимой терапии или снижением достигаемого терапевтического эффекта, что влечет за собой значительные экономические и социальные издержки.

В связи с чем, необходимость определения предикторов эффективности использования таргетных препаратов – ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа



(апремиласт) включающих клинические, генетические и иммунологические является актуальной задачей медицины.

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

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. На базе отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России проведены обследование и терапия всех включенных в исследование пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, выполнены анализ и систематизация результатов клинических и лабораторных исследований, проведена статистическая обработка данных, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, обоснованность выводов базируется на достаточном количестве наблюдений, применении современных методов исследования и оборудования, статистического анализа полученного материала с помощью программного пакета STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США).

#### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые получены оригинальные данные о клинической эффективности и безопасности селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа (апремиласт) у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с неэффективностью метотрексата в анамнезе.

Изучены цитокиновые профили в коже и крови больных псориазом.

Впервые выявлены значимые иммунологические предикторы, позволяющие прогнозировать эффективность использования апремиласта.

Показано, что эффективность терапии апремиластом не связана с носительством высоко ассоциированных с развитием псориаза однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D* rs152312, rs2910829, rs12153798.

#### **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании полученных данных разработана двухфакторная прогностическая модель, в основе которой лежит совместный анализ цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-10 в коже больных псориазом до начала терапии.

#### **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в сочетании двух подходов: клинико-лабораторного определения цитокиновых профилей и медико-генетического анализа полногеномных ассоциаций, что позволило провести интегральный анализ, направленный на

поиск предикторов эффективности терапии селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты работы внедрены в практическую работу ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. А.Г.Ге», КДЦ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России. Внедрены в учебный процесс образовательного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

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

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №09 от 29 декабря 2017 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация О.Г. Артамоновой на тему «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа» соответствует паспорту специальности 3.1.23 – Дерматовенерология.

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

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 6 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, Springer), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Артамонова О.Г. Поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью терапии селективным ингибитором клеточного фосфорилирования



«апремилласт» у больных псориазом / Вербенко Д.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г., Дерябин Д. Г., Кубанов А.А // **Медицинская генетика**. – 2020. – Т. 19. – №. 10. – С. 56-57. doi: 10.25557/2073-7998.2020.10.56-57

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, Springer:

- 1) Артамонова О.Г. Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения / Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. // **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2018. – Т. 73. – №. 2. – С. 81-87. doi: 10.15690/vramn972 [Scopus]
- 2) Артамонова О.Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориазического артрита / Кубанов А. А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. // **Научно-практическая ревматология**. – 2018. – Т. 56. – №. 6. doi: 10.14412/1995-4484-2018-722-726 [Scopus]
- 3) Artamonova O. G. The effect of apremilast therapy on skin cytokine levels in patients with psoriasis /Kubanov A.A., Solomka V.S., Karamova A.E., Verbenko D.A., Vasileva E.L., Artamonova O.G // **Russian Open Medical Journal**. – 2020. – Т. 9. – С. 310-316. doi: 10.15275/rusomj.2020.0310 [Scopus]
- 4) Артамонова О.Г. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремилластом) / Кубанов А.А., Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Васильева Е.Л., Дерябин Д.Г.// **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2020. – Т. 75. – №. 5. – С. 500-507. doi:10.15690/vramn1361 [Scopus]
- 5) Artamonova O. G. Apremilast Pharmacogenomics in Russian Patients with Moderate-to-Severe and Severe Psoriasis / Verbenko D.A., Karamova A.E, Artamonova O.G, Deryabin D.G, Rakitko A., Chernitsov A., Krasnenko A., Elmuratov A., Solomka V.S, Kubanov A.A/ // **Journal of Personalized Medicine**. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 20. doi: 10.3390/jpm11010020 [Web of Science, Scopus]
- 6) Артамонова О. Г. Влияние селективных блокаторов янус-киназ и фосфодиэстеразы 4-го типа на концентрацию цитокинов в коже и крови больных псориазом / Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Никонов А.А., Вербенко Д.А., Васильева Е.Л., Кубанов А. А.// **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2021. – Т. 171. – №. 2. – С. 170-174. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-170-174 [Web of Science, Scopus]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

- 1) Артамонова О.Г. Содержание цитокинов IL-17A и IL-17F в коже больных псориазом на фоне таргетной терапии ингибитором фосфодиэстеразы-4 / Артамонова О.Г., Васильева Е.Л.// В книге: **Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии. Сборник тезисов XXXII Зимней молодежной научной школы.** 2020. С. 150. (тезисы, включены в РИНЦ)
- 2) Артамонова О.Г. Особенности содержания цитокинов в коже больных псориазом / Артамонова О.Г., Васильева Е.Л.// В книге: **Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии. Сборник тезисов XXXII Зимней молодежной научной школы.** 2020. С. 150. (тезисы, включены в РИНЦ)

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) XVI «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 27 – 28 октября, 2022г., Санкт-Петербург.
- 2) XII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа, 20 – 21 октября 2022г., Новосибирск.
- 3) XXII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов, 20 – 23 сентября 2022 г., Москва.
- 4) XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов, 7 – 10 сентября 2021 г., Москва;
- 5) Юбилейная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов, посвящена 135-летию основания РОДВК, 24-25 сентября 2020 г., Москва;
- 6) XXXIII Зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии», 10-13 февраля 2020г., г. Москва;
- 7) Межвузовская научно-практическая конференция, посвященная дню псориаза, ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, 29 октября 2019г., г. Москва;
- 8) - VI Междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы совершенствовании медицинской помощи» «Золотые ворота», 11-12 декабря 2019г., г. Владимир;
- 9) 29th CONGRESS EADVIRTUAL 29th-31st October, 2020;
- 10) EADV Spring Symposium, 06-07 May, 2021;
- 11) EADV 30TH Congress, 29 September – 2 October, 2021;
- 12) EADV 31st Congress, Milan, Italy, 7 - 10 September, 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 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Артамоновой Ольги Григорьевны «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. – Дерматовенерология.

Заключение принято на научно-практической конференции ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 19 чел.

Результаты голосования: «за» – 19 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 7 от 02 сентября 2022 г.

#### **Председательствующий на заседании**

Учёный секретарь

ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

д.м.н.



К.И. Плахова