

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по
научной работе Российского университета
дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН)
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

А.А. Костин

2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

На основании решения совместного заседания кафедр дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, и кафедры клинической иммунологии и аллергологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы

Диссертация «Ранняя диагностика псориатического артрита у больных псориазом на основе анализа клинико-генетических маркеров» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Гитинова Муслимат Магомедовна, 1988 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила Дагестанскую Государственную Медицинскую Академию в 2011 году по специальности «Педиатрия».

В 2016 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 3.1.23 Дерматовенерология. Отчислена из аспирантуры в 2019 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1111 от 10 октября 2022 года выдана Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

С 2017 года работает в должности заведующей лабораторией на кафедре дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы по настоящее время.

Научные руководители: Баткаева Надежда Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Свитич Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, академик Российской Академии Наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им.И.И. Мечникова».

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Ранняя диагностика псориатического артрита у больных псориазом на основе анализа клинико-генетических маркеров», представленного на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальностям 3.1.23 Дерматовенерология, 3.2.7 Иммунология принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Гитиновой Муслимат Магомедовны на тему: «Ранняя диагностика псориатического артрита у больных псориазом на основе анализа клинико-генетических маркеров» актуальна, выполнена качественно. Представленные в ней материалы достоверны и не вызывают сомнений. Работа является завершенной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и представляет собой законченное, самостоятельное исследование.

Актуальность темы диссертационного исследования

Псориазом страдает от 3 до 7% населения планеты, популяционная частота псориаза в странах Центральной Европы колеблется от 2 до 4,7%. В России по данным разных авторов болеет от 2 до 6%. К особенностям течения псориаза на современном этапе относятся: увеличение частоты манифестации в молодом возрасте; склонность к постоянно рецидивирующему, торпидному течению, в том числе и из-за нерациональной терапии и самолечения; нарастание частоты тяжелых, приводящих к инвалидности форм заболевания: псориатической эритродермии, псориатического артрита, пустулезного псориаза. Заболевание псориазом в значительной степени снижает качество жизни пациентов. Это связано со снижением их жизненной активности, ограничением профессиональных возможностей, нарушается сон, усложняется выбор одежды.

Псориатический артрит - воспалительное заболевание из группы серонегативных спондилоартритов, характеризующиеся хроническим воспалением суставов, позвоночника, энтезисов. По данным большинства авторов, псориатический артрит развивается у 5-7% больных псориазом. Хотя, некоторые исследователи указывают на значительно более частую встречаемость поражения суставов при псориазе (15-36% — 44-61%), популяционная частота его составляет около 0,1%. Дебют заболевания может развиваться в любом возрасте, но чаще всего начало болезни приходится на возраст от 20 до 50 лет. В детском возрасте

псориазический артрит встречается редко (1,9% среди всех форм псориаза у детей), чаще в случаях раннего дебюта дерматоза (до 3—4-летнего возраста) в сочетании с тяжелым его течением (эритродермия). Суставной синдром присоединяется обычно в возрасте 9-12 лет и является проявлением ювенильного псориазического артрита.

В связи с этим, разработанные методы диагностики, схемы лечения и профилактики псориазического артрита представляют большую ценность, что обуславливает высокую актуальность темы работы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль в выборе темы исследования, постановке цели и задач работы; планировании и реализации исследования; обработке данных, их обобщение и систематизации; формулировке общих выводов; подготовке статей к публикациям; написанию глав диссертационной работы, аспирантом самостоятельно подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Лично автором разработан дизайн исследования. Составлена анкета, с помощью которой выполнен опрос пациентов. Автором лично отобрана группа больных псориазом с учетом показаний и противопоказаний к проведению исследования, которые были разделены на 2 группы: основную – 60 и контрольную – 30. Самостоятельно проведены клинические исследования отобранных пациентов, в том числе анализ лабораторных показателей, иммунологических показателей. Автор непосредственно принимал участие в курации наблюдаемых пациентов, в их обследовании и лечении. Проанализированы и обработаны полученные данные.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована достаточным объемом выборки для получения научно обоснованных заключений, использованием сертифицированного оборудования, современных способов диагностики, необходимых для решения поставленных целей и задач, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Основные положения,

выводы и рекомендации логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов.

Научная новизна результатов проведенных исследований

В данной работе впервые проведен анализ корреляции распространенности псориатического артрита сопутствующей патологии, индекса качества жизни у пациентов, страдающих псориазом различной степени тяжести с полиморфным маркером rs187084 в гене *TLR9*.

Впервые выявлены статистически значимые отклонения в общем анализе крови и биохимическом анализе крови у больных псориазом и псориатическим артритом: Высокий уровень эритроцитов, гемоглобина у пациентов с кожными проявлениями псориаза и высокий уровень тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и низкое содержание лимфоцитов у пациентов с псориатическим артритом; в биохимическом анализе крови высокое содержание аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина у пациентов только с кожными проявлениями псориаза.

Впервые представлены данные об ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития псориатического артрита у мужчин и женщин славянской этнической группы.

Впервые определена прогностическая роль полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития псориатического артрита тяжелого течения (PASI больше 20) с выраженными проявлениями суставных изменений и с поражением ногтей у лиц мужского пола славянской этнической группы.

Впервые при сравнительной оценке экспрессионного уровня в пораженных и не пораженных псориатическими изменениями участках кожи у пациентов с псориазом с псориатическим артритом и без него, а также в сравнении с группой здоровых лиц уровень экспрессии гена *TLR9* в пораженных участках кожи у пациентов с ПсА был статистически значимо выше, в среднем в 4,1 по сравнению с непораженными участками кожи.

Впервые предложен алгоритм прогнозирования риска развития псориатического артрита у больных псориазом на основе анализа клинических и иммуногенетических маркеров, у здоровых лиц с неблагоприятным семейным анамнезом и у пациентов с псориазом в дебюте заболевания.

Практическая значимость проведенных исследований

Проведенный анализ распространенности псориатического артрита у больных псориазом различной степени тяжести дает сведения о распространенности тяжелых форм псориаза.

Выявленные клинические и лабораторные предикторы псориатического артрита у пациентов с псориазом такие как длительность течения заболевания, отягощенный наследственный анамнез, наличие аллергических заболеваний, высокие цифры индекса распространенности и тяжести течения PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и индекса качества жизни пациентов DQLI (Dermatological Quality Life Index) ; наличие в общем анализе крови низкого уровня эритроцитов, концентрации гемоглобина, высокое содержание тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов, в биохимическом анализе крови меньшее содержание АСТ, АЛТ и общего билирубина помогают ранней диагностике псориатического артрита у пациентов с псориазом.

Полученные данные об ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития тяжелого течения псориатического артрита и его осложнений и о разнице в экспрессионном уровне *TLR9* в пораженных и непораженных псориатическими изменениями участках кожи вносят вклад в понимание молекулярно-генетических механизмов патогенеза ПсА. Также эти данные являются предикторами риска развития ПсА у здоровых мужчин с неблагоприятным семейным анамнезом, а также риска тяжелого течения ПсА с развитием осложнений у мужчин в начале проявления клинических симптомов. Выявление рисков его возникновения и разработка комплекса рекомендаций, замедляющих его развитие.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Проведенные исследования позволили разработать новые методы ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом, которые могут быть использованы в системе здравоохранения. Методы диагностики возможно применять на приеме у врачей, что позволит своевременно выставить диагноз и начать терапию до проявления тяжелых форм течения псориаза. Это может быть использовано в дальнейших исследованиях в области персонифицированной медицины и в фармакогеномике с целью оптимизации разработки и применения средств фармакотерапии.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются: в практической деятельности клиники «Доктор про» (ООО «Родина»); в лечебном процессе кожно-венерологического отделения филиала №8 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ (МО РФ (Центральный военный госпиталь, г. Химки); в учебно-практической деятельности лаборатории медицинского центра РНИМУ под руководством д.м.н., профессора Ганковской Л.В.; в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН, для проведения курсов и лекций врачам и ординаторам, обучающимся по программам подготовки кадров высшего образования в ординатуре по специальности «Дерматовенерология».

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном

этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Выписка из протокола №10 заседания Комитета по Этике Медицинского института РУДН от 22 сентября 2022г.

Научные специальности, которой соответствует диссертация

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.23 Дерматовенерология и 3.2.7 Иммунология.

Результаты работы соответствуют области исследования специальности 3.1.23 Дерматовенерология, а именно пункту №2. Этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи; пункту №3. Вариабельность клинических проявлений дерматозов. Изучение системных проявлений заболеваний кожи, ее придатков. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных заболеваниях; пункту №4. Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов; пункту №9. Изучение распространенности и особенностей течения заболеваний кожи.

Также работа соответствует паспорту специальности 3.2.7 Иммунология, пункту №2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; пункту №6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; пункту №8. Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 статьи 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 доктора наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в

международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 4 иные публикации по результатам исследования, 4 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) Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Влияние системной терапии тяжелых форм псориаза антиметаболитами на показатели печени и крови у пациентов // Вестник последипломного медицинского образования. 2019 год, №1 С. 75-79.

2) Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Коротаяева Т.В. Оценка уровней индикаторов системного воспаления и функции гепатобилиарной системы у больных тяжелыми формами псориаза // Аллергология и Иммунология. 2019 год, №1 Том 20, С.10-13.

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

1) Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Свитич О.А., Баткаева Н.В., Гитинова М.М., Ганковская Л.В. Роль TLR9 и компонентов инфламмосомного комплекса в иммунопатогенезе псориаза // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13(22). № 2. С. 406-408.

2) Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Олисова О.Ю. Роль TLR7 в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Том 27. С. 654-665 // Научная статья.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Состояние гепатобилиарной системы у больных тяжелыми формами псориаза // Вестник последипломного медицинского образования. 2018 год, №4 С. 37-39

2) Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими

воспалительными дерматозами// Русский медицинский журнал. 2018 год. Том 26. №8-2. С. 68-71

3)Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н., Головинов А.И./Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза//Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина. 2018 год. Том 22 №1. С. 92-100

4)Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н. Сравнительная оценка Dermatology life quality index у больных хроническими воспалительными дерматозами// Вестник последипломного медицинского образования. 2018 год, №2 С. 30-34

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1)Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Себорейный дерматит и псориаз волосистой части головы: трудности дифференциальной диагностики //Вестник последипломного медицинского образования. 2017 год, №1 С. 62-63

2)Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н., Головинов А.И. Индекс качества жизни у больных тяжелыми формами псориаза// Вестник последипломного медицинского образования. 2017 год, №4 С. 77

3)Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М., Маляренко Е.Н. Сравнительная оценка Dermatology life quality index у больных псориазом и с псориатическим артритом//Актуальные вопросы дерматовенерологии (Сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию кафедры дерматовенерологии КГМУ и 100-летию со дня рождения профессора В.А. Леонова. Под общей редакцией Л.В. Силиной, Т.П. Исаенко. 2018). 2018 год, С. 19-23 Издательство: Курский государственный медицинский университет (Курск).

4)Гитинова М.М., Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н. Анализ основных показателей лейкограммы у больных тяжелыми формами псориаза. //Аллергология и Иммунология. 2018 г. № 2, С. 117.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) XII междисциплинарном симпозиуме «Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика»; Москва, 12-13 апреля 2007 года.
- 2) II Всероссийском Конгрессе дерматовенерологов; Санкт-Петербург, 25-27 сентября 2007 года.
- 3) XIII междисциплинарном симпозиуме «Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика»; Москва, 3 апреля 2008 года.
- 4) Научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и терапии в дерматовенерологии»; Москва, 18 июня 2008 года.
- 5) X Всероссийском съезде дерматовенерологов; Москва, 7-10 октября 2008 года.

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.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Гитиновой Муслимат Магомедовны «Ранняя диагностика псориатического артрита у больных псориазом на основе анализа клинико-генетических маркеров», рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23 Дерматовенерология; 3.2.7 Иммунология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования

Заключение принято на совместном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования

Медицинского Института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы и кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы .

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» -0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол №1 /11 от 09 ноября 2022 года.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
и косметологии Непрерывного медицинского
образования Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы



Баткаев Э. А.

Заверяю, заведующая лабораторией кафедры
дерматовенерологии и косметологии Непрерывного
медицинского образования Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы



Дороготовцева А.С.