

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и международной
деятельности ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



Д.В.Бутнару

«*12*» *августа* 2023 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-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан» 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).

Меликова Нигина Исраиловна, 1986 года рождения, гражданство Узбекистан. Окончила Ташкентскую медицинскую академию в 2018 году по специальности «Врач общей практики».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности «Клиническая медицина» «Дерматовенерология» Отчислена из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием срока обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов 1757/Аэ от 28.08.2023 году выдана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

С 2021 года работает в должности дерматолога косметолога в частной клиники 20 Medical Center по настоящее время.

Научный руководитель:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондента РАН, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ташкенбаева Умида Алишеровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Ташкентской медицинской академии .

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Меликовой Нигины Исраиловны на тему «Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Псориаз — один из наиболее распространенных и тяжелых хронических рецидивирующих дерматозов многофакторной природы с четкой «генетической предрасположенностью и влиянием внешних факторов». По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность псориаза в мире колеблется от 0,09 до 11,8% от общей численности населения и находится в прямой зависимости от климато-географического региона. [Гудинова Ж.В. и соавт., 2018; Parisi R. et al., 2013].

Однако актуальность проблемы сохраняется в связи с широкой распространенностью дерматоза, стремительным ростом заболеваемости им в молодом трудоспособном возрасте, а также преобладанием форм, устойчивых к проводимой терапии, а также приводящих к инвалидизации, психоэмоциональным нарушениям. [Бакулев А.Л. и соавт., 2018; Кочергин Н.Г. и соавт., 2017; Mahil S.K. et al., 2015].

Псориаз характеризуется «иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, нарушением соотношения между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами», хемокинами, с формированием характерного поражения кожи, ногтей и суставов [Донцова Е.В. и соавт., 2018].

На современном этапе этиология и патогенетические механизмы псориаза до сих пор считаются не до конца изученными. Большинство исследователей выделяют в развитии псориаза средовые, иммунологические и генетические факторы [Притуло О.А. и соавт., 2017]. На основании ряда исследований

геномных ассоциаций и их метаанализов было идентифицировано более 60 локусов восприимчивости, составляющие 20-25% наследуемости псориаза. В последние годы были проведены крупномасштабные транскриптомные и протеомные исследования, сравнивающие здоровую и пораженную кожу и тем самым выявляющие маркеры заболевания (дифференциально экспрессируемые гены и белки) [Баскаев К. и соавт., 2018].

Среди провоцирующих факторов преобладают инфекционные, химические, физические, медикаментозные, биологические факторы, а также неадаптированное питание и психогенный стресс. По мнению ряда исследователей, ведущую роль играют нарушения адаптационно-компенсаторных и нейроэндокринных механизмов регуляции гомеостаза, которые связаны с внутриклеточным метаболизмом и системой вторичных посредников [Смирнова С.В. и соавт., 2016].

Псориаз долгое время рассматривали как аутоиммунное заболевание, однако, в последнее время, все больше доказательств, указывающих на комбинированную роль врожденной и адаптивной иммунной системы в сочетании с тканеспецифическими эпидермальными факторами. Большинство исследователей выявляют нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, что проявляется снижением содержания Т-хелперов, на фоне повышенного или пониженного уровня Т-супрессоров, а также уменьшение соотношения CD4+/CD8+. Это связывают с накоплением Т-хелперов в псориазических очагах и активацией макрофагов, которые синтезируют большой спектр противовоспалительных медиаторов, к которым относятся фактор некроза опухолей (TNF- α) и интерлейкин (IL)-1 β . Th1, Th17 и Th22 и производные от них цитокины вносят свой вклад в сложную воспалительную среду, где обычно превалируют IFN γ , TNF α , IL-17, IL-22 и IL-23 [Lynde C. W., et al., 2014].

Также в патогенезе псориаза, наряду с кератиноцитами и эндотелиальными клетками, важны и другие воспалительные клетки, включая регуляторные Т-клетки, естественные киллеры, дендритные клетки и макрофаги. Неправильная регуляция апоптоза была предложена как возможное объяснение

утолщения эпидермиса при гиперпролиферативных воспалительных заболеваниях кожи. Экспрессия и распределение проапоптотических (Bak, Bax) и антиапоптотических (Bcl-2, Bcl-X) белков семейства Bcl-2, а также экспрессия белка p53 в псориазическом эпидермисе обеспечивают лучшее понимание различных механизмов регуляции апоптотического клеточного цикла, участвующих в этом процессе [Перламутров Ю.Н. и соавт., 2018].

На сегодняшний день системная терапия среднетяжелой и тяжелой степени псориаза включает иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А), синтетические ретиноиды (ацитретин), тофацитиниб, ингибитор фосфодиэстеразы -4 [Кунгуров Н.В. и соавт., 2018; Coates L.C. et al., 2016]. Одним из эффективных методов лечения среднетяжелого псориаза являются различные варианты фототерапии, что связано с обоснованным влиянием УФО на патогенетические механизмы дерматоза [Roh N.K. et al., 2015].

Недостаточная изученность этиологии и отдельных звеньев патогенеза является предпосылкой дальнейшего изучения псориаза. Кроме того, псориаз относится к системным заболеваниям с широким спектром сопутствующих и коморбидных состояний, что обуславливает необходимость разработки новых патогенетически обоснованных высокоэффективных и безопасных методов лечения.

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

Автору принадлежит ведущая роль в формировании концепции и дизайна исследования. Автором поставлены цель и задачи, определены материалы и методы исследования, проведены сбор материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов, проведен оценочный расчет показателей распространенности и заболеваемости вульгарным псориазом среди общего населения за период с 2010 по 2019 гг., разработаны безопасные и эффективные схемы лечения сочетанное применение ПУВА-терапии и

метотрексата у больных среднетяжелой и тяжелой степенью псориаза, а также опубликованы печатные труды по результатам научной работы.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование и наличием групп сравнения, современными методами исследования (клинический, иммунологический, гистологической, иммуногистохимической), математико-статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0. Для количественных данных рассчитывались средние значения (M), стандартные отклонения ($M \pm \sigma$), медиана (Me), верхний и нижний квартили; для сравнения качественных переменных - точный критерий Фишера. В случае отклонения от нормального распределения признака для сравнения количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента. а в случае отличия распределения от нормального – T-критерий Уилкоксона для зависимых переменных и U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. Для выявления взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент (r) ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. (вероятность более 95%). Анализ ретроспективных данных проводился с помощью таблиц сопряженности, Хи-квадрата Вальда, критерия Хи-квадрат Пирсона с поправками на непрерывность. Проведена проверка первичной документации (амбулаторные карты, фотофиксация до и после лечения, лабораторные данные, таблица первичных данных, протоколы исследования).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В Республике Узбекистан был проведен оценочный расчет показателей распространенности и заболеваемости вульгарным псориазом среди общего населения за период с 2010 по 2019 гг., на основании которого была разработана прогностическая модель на 2025 год. При прогнозировании распространённости псориаза в Республике Узбекистан и г. Ташкенте на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные

разнонаправленные тенденции динамики распространённости. Гистологическим и иммуногистохимическим методами изучен уровень экспрессии рецепторов CD3, пролиферативного индекса Ki67 и антиапоптотического белка Vcl-2 у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести до и после комбинированного лечения метотрексатом в сочетании с ПУВА терапией.

Показано, что комбинированная терапия метотрексатом и ПУВА-терапией приводит к подавлению воспалительной иммунопатологической реакции в коже, а также оказывает иммуносупрессивное действие в виде значительного снижения экспрессии CD3+ лимфоцитов, маркера пролиферации Ki-67 и антиапоптотического белка Vcl-2. Корреляционный анализ выявил следующие зависимости: сильная прямая связь между количеством клеток CD3+ и толщиной эпидермиса, общим количеством клеток Ki67+, умеренная прямая связь между количеством клеток CD3+ и индексом PASI; сильная прямая связь между количеством клеток Ki67+ и индексом PASI, прямая связь между количеством клеток Ki67+ в дерме и толщиной эпидермиса; сильная прямая связь между количеством клеток Vcl-2+ и CD3+, умеренная прямая связь между количеством клеток Vcl-2+ и индексом PASI. в России и Республике Узбекистан результаты исследования показали, что сочетанное применение ПУВА-терапии и метотрексата у больных среднетяжелой и тяжелой степенью псориаза является более эффективной методикой по сравнению с монотерапией метотрексатом, что способствует более быстрому и более выраженному регрессу высыпаний, а также достижению стойкой ремиссии, в том числе и при тяжелой степени псориаза, что подтверждается положительной динамикой дерматологических индексов PASI и ДИКЖ .

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение высокоэффективный патогенетически обоснованный комбинированный метод лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с применением ПУВА терапии и метотрексата, приводящий к полной

клинической ремиссии (PASI 90 и 100) у 83,6% больных на протяжении года и более.

В ходе исследования установлено преимущество сочетанного применения метотрексата с ПУВА-терапией по сравнению с монотерапией метотрексатом, что позволяет быстро достичь клинического эффекта и тем самым сократить количество процедур

- **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 вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести 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 Меликовой Нигины Израиловны на тему «Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан» внедрены и используются в учебном процессе (акт № 263 от 16.05.2023) 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 Меликовой Нигины Израиловны на тему «Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан» внедрены в лечебный процесс (акт № 258 от 16.05.2023) 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-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан» (исполнитель – Меликова Нигина Исраиловна). Выписка из протокола № 08-21 от 19.05.2021.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Меликовой Нигины Исраиловны «Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан» соответствует специальности Дерматовенерология, область науки: 3. Медицинские науки. Группа научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина. Наименование отрасли науки, по которой присуждаются ученые степени: Медицинские. Шифр научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология

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

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 научная статья 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; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus 1 иная публикация по результатам исследования, 3 публикаций 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) Клинико-эпидемиологические особенности псориаза в Республике Узбекистан/ О.Ю.Олисова, Н.И.Меликова, У.А.Ташкенбаева, Н.В.Торчинский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. - № 25 (2).
С. 127-132

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

- 1) Влияние комбинированной терапии на экспрессию Ki-67 и Vcl-2 при псориазе/ Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. - № 26 (4) .- С. 377-384
- 2) К вопросу о переносимости и безопасности фототерапии у больных псориазом / О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова, К.В. Смирнов, О.С. Яцкова, Д.А. Корякин, Н.И.Меликова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. - № 26 (4).-С. 393-404

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

- 1) Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, центральноазиатский научно-практический журнал. / Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева, А.Ш. Алиев, Ф.Ф. Хашимов // Клинические особенности псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в Узбекистан Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, центральноазиатский научно-практический журнал. – 2023. - № 1. – С.4-6

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

- 1) Распространенный вульгарный псориаз в Республике Узбекистан по данным Республиканской кожно-венерологической клинической больницы(РКВКБ), г. Ташкент / О.Ю. Олисова, Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева, А.Ш. Алиев, Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – 2021.- №3(51).- С.39-40

2) Ретроспективный анализ больных вульгарным псориазом в Республике Узбекистан по данным Республиканской кожно-венерологической клинической больницы/О.Ю. Олисова, Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева, А.Ш. Алиев // Сборник тезисов XXI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. – 2021.–№ . - С.14

3) Особенности экспрессии рецепторов CD3, ki67, bcl-2 при вульгарном псориазе/ О.Ю. Олисова, Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева // Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» .- 2023. № – С.20-21

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Меликова Н.И. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости псориазом в Республике Узбекистан. XXXIX Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Доказательная дерматология – настоящее и будущее» (г. Москва, 13 мая 2022)

2) Олисова О.Ю., Меликова Н.И. The prevalence of psoriasis in the Republic of Uzbekistan in 2010 - 2020: a nationwide population-based study. XXI конгрессе European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (г. Милан, 7–10 сентября 2022);

3) Меликова Н.И. Новые возможности комплексной терапии псориаза. Международной научно-практической конференция «Новые технологии и методы терапии в медицине» (г. Ташкент, 25 марта 2023)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени 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 автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Меликовой Нигины Исраиловны «Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.


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

Присутствовало на заседании 15 чел.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» нет чел., «воздержалось» – нет чел., протокол № 21 от 20 июня 2023 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,
профессор 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)


Ломоносов К.М.