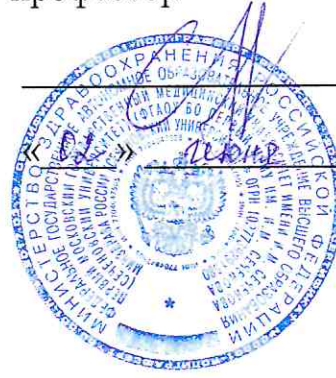


УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

С.Н. Авдеев

20 23 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соболева Виктория Александровна, 1994 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Педиатрия».

И.М. Сеченов

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1583/Аэ от 15 декабря 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает в должности ассистента кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Кудрявцева Ася Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Свитич Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационное исследование является законченной, актуальной самостоятельной работой, имеющей теоретическое и прикладное значение для педиатрической практики и отличающейся научной новизной.

Результаты клинической части диссертационного исследования получены при анализе медицинской документации, строго им соответствуют. Детально описаны параметры включения и исключения из исследования. Дана характеристика клинической оценки выраженности изменений кожного покрова, на основании которой произведена оценка тяжести воспалительного процесса и классификация по клиническим формам заболевания.

Грамотно и четко описана методика получения образцов материала (соскобы рогового слоя кожи) и особенности их хранения с последующим проведением экспериментальной части диссертационного исследования в лабораторных условиях. Результаты экспериментальной работы получены на сертифицированном оборудовании, инструкции к приборам и наборам, описаны условия проведения исследования, что представлено в соответствующей главе диссертации.

Теоретическая основа исследования сформирована на анализе большого списка зарубежных и отечественных источников, содержащих известные и проверяемые данные и факты. В работе выделены области, которые к настоящему моменту времени остаются не ясными или не до конца изученными.

Результаты диссертации частично согласуются с опубликованными клиническими исследованиями по теме диссертационного исследования. В работе представлены данные, не имеющие к настоящему времени аналогов. Идея исследования основана на более глубоком анализе изменений активности факторов врожденного иммунитета в зависимости от возраста, клинической формы и степени тяжести атопического дерматита. Отображены авторские данные по способности восстановления экспрессии генов факторов врожденного иммунитета на фоне противовоспалительного лечения. Было

проведено сравнение авторских данных с данными ранее проведенных и опубликованных исследований. В диссертационном исследовании отмечено частичное качественное совпадение с ранее опубликованными работами по клинической части диссертационного исследования; экспериментальная часть диссертации представляет собой новизну и раскрывает особенности изменения активности факторов врожденного иммунитета в разные фазы течения атопического дерматита у детей в разные возрастные интервалы.

В диссертационной работе применялись современные неинвазивные методики сбора образцов для исследования, с последующим применением современных методик лабораторного исследования. Полученные результаты проанализированы с применением достаточного статистического анализа, необходимого для получения представлений, отображенных в выводах и практических рекомендациях.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Атопический дерматит – распространенное воспалительное заболевание кожи, в развитии которого важное значение играют факторы врожденного иммунитета – антимикробные пептиды. При прогрессировании заболевания снижается экспрессия генов дефенсинов, играющих важную роль в поддержании защитной функции кожного барьера. Большинство зарубежных авторов указывают на изменение экспрессии генов дефенсинов, однако до настоящего времени ни отечественные, ни зарубежные ученые не анализировали взаимосвязи между профилем экспрессии и тяжестью атопического дерматита, определенной клинической формой, изменение профиля экспрессии в очаге воспалительного процесса и в коже без видимых изменений. Не проведено исследований по изучению динамики экспрессии генов дефенсинов на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения.

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

Автор принимал активное участие в выборе направления исследования, самостоятельно анализировал и систематизировал отечественную и зарубежную

литературу. Вклад автора также заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, обработке и интерпретации статистических показателей.

Автор самостоятельно набирал материал, получал его у участников исследования; в условиях лаборатории с применением необходимого оборудования и наборов выделял материал и определял показатели экспрессии генов. Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, их представлении в научных публикациях и докладах.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается репрезентативным объемом выборки, использованием адекватных методов исследования и применением современной математико-статистической обработки полученных результатов (методы параметрической и непараметрической статистики). Используемые автором методы информативны, своевременны и соответствуют цели и задачам исследования. Научные выводы и положения обоснованы. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, лабораторных исследований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В работе проанализирован профиль экспрессии генов антимикробных пептидов при атопического дерматите на разных участках кожи при разной тяжести течения заболевания и разных клинических формах.

В диссертационной работе установлен факт депрессии экспрессии генов основных антимикробных пептидов на территории не только очага воспаления, но и за его пределами, отражающий степень выраженности нарушений со стороны барьерной функции кожи.

В исследовании отражена возможность кожного барьера восстанавливать активность факторов врожденного иммунитета, защитной функции кожи на

фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения с увеличением экспрессионной активности генов антимикробных пептидов (HBD1, HBD2 и HBD3) при атопическом дерматите до уровня показателей, аналогичных у здоровых детей.

В исследовании выявлены диагностические маркеры прогрессирующего течения атопического дерматита со стороны факторов врожденного иммунитета, позволяющие прогнозировать развитие тяжелых форм заболевания с формированием лихеноидных форм.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Оценка профиля экспрессии генов антимикробных пептидов кожи у детей с атопическим дерматитом, необходима для анализа степени нарушения барьерной функции кожи, характеризующей активность факторов врожденного иммунитета не только непосредственно в очаге воспалительного процесса, но и в коже без видимых изменений. Полученные результаты экспрессии генов необходима для прогнозирования развития определенной формы атопического дерматита и тяжести течения болезни.

Обнаружение факторов риска прогрессирующего течения атопического дерматита с оценкой функциональной активности врожденного иммунитета позволит разработать эффективные варианты наружного противовоспалительного лечения, позволяющие предупреждать развитие лихеноидных форм, предотвращать рецидивы заболевания в ближайшие сроки после завершения курса терапии.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основные положения проведенного в рамках диссертации исследования служат развитию научных основ, методологии и практических навыков в повседневной практике педиатра и аллерголога-иммунолога. Представленная научная работа дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам, а также вносит вклад в развитие нового направления для последующих исследований.

Ценность полученных соискателем результатов подтверждается тем, что в работе определены новые подходы к прогнозированию тяжести течения атопического дерматита и риска развития определенной формы заболевания с оценкой экспрессионного профиля антимикробных пептидов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Соболевой Виктории Александровны на тему «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей» внедрены в лечебный процесс лечебно-диагностического отделения Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) [акт №254 от 15.05.23]. Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Соболевой Виктории Александровны на тему «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей» внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) [акт №253 от 15.05.23].

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**
Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей» (исполнитель – Соболева Виктория Александровна) Выписка из протокола № 25-22 очередного заседания Локального этического Комитета от 08.12.2022 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**
3.1.21. Педиатрия, в частности п.1 (Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста),

п. 3. (Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности); 3.2.7. Аллергология и иммунология, в частности: п.2 (Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии), п.5 (Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний), п.6 (Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов).

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

По результатам исследования автором опубликовано 11 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 международной базе Scopus, 1 патент, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

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

1) Соболева, В.А. Факторы риска развития прогрессирующего течения атопического дерматита у детей и подростков / В. А. Соболева, А. В. Кудрявцева, О. А. Свитич, Н. А. Геппе // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 41-44.

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

- 1) Свитич О.А. Экспрессия гена HNP1 у детей с атопическим дерматитом / О. А. Свитич, В. А. Соболева, Н. Д. Абрамова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 6. – С. 31-36.
- 2) Кудрявцева А.В. Исследование концентрации антимикробных пептидов в грудном молоке матерей детей с атопическим дерматитом / А. В. Кудрявцева, О. А. Свитич, В. А. Соболева, Е. П. Быстрицкая // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 6. – С. 106-111.

Патенты:

- 1) Патент № 2794207 Российская Федерация, МПК А61В 10/00 (2006.01), А61К 35/747 (2015.01), А61Р 17/00 (2006.01). Способ уменьшения клинических проявлений атопического дерматита у детей, находящихся на грудном вскармливании : № 2022112430 :_заявл. 06.05.2022 : опубл. 12.04.2023 / Бунина Ю.А., Варданян А.А., Гзоян П.Д. [и др.] // Роспатент : электрон. Справочник патентов России. 1 н., 1 з.п. : 3 табл. URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2794207&TypeFile=html

(дата обращения: 15.05.2023)

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

- 1) Соболева В.А. Изменение экспрессии генов дефенсинов типа $\beta 2$ и $\beta 3$ у детей в период обострения атопического дерматита/ В. А. Соболева // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2022». – Москва, 2022. – С. 1-2.
- 2) Соболева В.А. Экспрессия генов HBD2 у детей, страдающих атопическим дерматитом/ В. А. Соболева // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2022». – Москва, 2022. – С. 1-2.
- 3) Соболева В.А. Динамика экспрессии генов HNP1 и HBD2 у детей с тяжёлым течением АтД на фоне наружной терапии / В. А. Соболева // Тезисы X

Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия». – Москва, 2022. – С. 19.

4) Soboleva V.A. HBD2 genes expression in children with atopic dermatitis / V.A. Soboleva, A.V. Kudryavtseva, N.D. Abramova [et al.] // Allergy. – 2021. – Vol. 76. – No S110. – P. 155-156. – DOI 10.1111/all.15095.

5) Соболева В.А. Роль антимикробных пептидов в развитии хронических форм атопического дерматита у детей / В. А. Соболева, А. В. Кудрявцева, Н. Д. Абрамова, О. А. Свитич // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского. – Москва, 2022. – С. 151.

6) Soboleva V.A. Altered HBD2 gene expression in progressing local inflammation in pediatric atopic dermatitis / V.A. Soboleva, A.V. Kudryavtseva, N.D. Abramova [et al.] // Allergy. – 2023. – Vol. 78. – No S111. – P. 353. – DOI 10.1111/all.15616.

7) Соболева В.А. Изменение экспрессии генов дефензинов у детей в период обострения атопического дерматита и на фоне наружного лечения / В. А. Соболева // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». – Сочи, 2022 года. – С. 130.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Конгресс Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии (Краков, Польша 2021; Прага, Чехия, 2022).

2) Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2022 (Москва-2022).

3) VI Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2021).

4) Научно-практическая конференция «175 лет со дня рождения профессора Н.Ф. Филатова. Храним традиции, развиваем технологии» (Москва, 2022).

- 5)XVII Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2022)
- 6) XIX Российский Конгресс «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань 2022);
- 7). X Общероссийская конференция с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2022).
- 8). XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2022);
- 9) XVI Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 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 автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Соболевой Виктории Александровны «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.


Заключение принято на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 31 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №7 от 31 мая 2023 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
Клинического института детского здоровья
имени Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

 Н.А. Геппе