

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/015-2023

решение диссертационного совета от 17 апреля 2023 года № 20

О присуждении Артамоновой Ольге Григорьевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» в виде рукописи по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, принята к защите 13 февраля 2023 г., протокол № 6/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

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

В 2014 году окончила подготовку по основной образовательной программе послевузовского профессионального образования Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России по специальности «Дерматовенерология».

В 2020 году окончила очную аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Артамонова Ольга Григорьевна работает в должности младшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2020 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология выполнена на базе отдела дерматологии и отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

– кандидат медицинских наук, доцент Карамова Арфеня Эдуардовна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел дерматологии, заведующий отделом.

Официальные оппоненты:

Хайрутдинов Владислав Ринатович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации, кафедра кожных и венерических болезней, доцент кафедры

Криницына Юлия Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Институт молекулярной патологии и патоморфологии, главный научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Притуло Ольгой Александровной, заведующим кафедрой дерматовенерологии и косметологии указала, что диссертация Артамоновой Ольги Григорьевны на тему «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи - разработать подход к персонализированной терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и методическому уровню выполненного исследования диссертационная работа Артамоновой Ольги Григорьевны соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 1,5 печатных листа, из них 7 статей в изданиях Перечня Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России (в том числе 6 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, Springer); 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Кубанов А.А., Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Васильева Е.Л., Дерябин Д.Г. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиластом) // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2020. – Т. 75. – №. 5. – С. 500-507.
2. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита // **Научно-практическая ревматология.** – 2018. – Т. 56. – №. 6. – С. 722-726.
3. Verbenko D.A., Karamova A.E., Artamonova O.G., Deryabin D.G., Rakitko A., Chernitsov A., Kubanov A.A. Apremilast pharmacogenomics in Russian patients with moderate-to-severe and severe psoriasis // **Journal of personalized medicine.** – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 20.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Кошкина Сергея Владимировича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения

дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации – Бакулева Андрея Леонидовича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан персонализированный подход к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) с учетом иммунологических показателей.

Предложены иммунологические предикторы эффективности терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт): ИЛ-1 β в коже до начала терапии - в качестве положительного предиктора, ИЛ-10 – в качестве отрицательного.

Доказана прямая взаимосвязь между эффективностью терапии апремиластом и исходным уровнем ИЛ-1 β и ИЛ-10 в коже у больных псориазом: уровень ИЛ-1 β значительно выше в подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии (достижение PASI75 и выше). Повышенный уровень ИЛ-10 определялся в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью терапии (достижение <PASI75).

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в выявлении статистически значимого снижения концентраций 5 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- α) в образцах пораженной кожи к 14 неделе терапии апремиластом больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, сопоставимых с показателями кожи в контрольной группе и одинаковой частоты аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести с различным ответом на терапию апремиластом, не отличается от частоты в контрольной популяции.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования.

Изложены клинические, инструментальные и лабораторные данные, изученные в динамике на фоне терапии у всех больных, включенных в исследование.

В работе раскрыто значение исходного уровня ИЛ в коже у больных и носительства однонуклеотидных полиморфизмов (rs152312, rs2910829, rs12153798) гена *PDE4D*, в качестве генетических предикторов эффективности апремиласта.

Изучена клиническая эффективность монотерапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом. Изучена динамика клинических индексов (PASI, BSA, sPGA, NAPSI, DAPSA, DAS28), динамика уровня цитокинов в крови и коже на фоне монотерапии апремиластом. Проанализирован однонуклеотидный полиморфизм гена *PDE4D* (phosphodiesterase 4D), кодирующего фермент фосфодиэстеразу 4 типа, и его взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработан и внедрен** в практическое здравоохранение персонализированный подход к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным

ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) с использованием разработанной прогностической математической модели, основанной на совместном анализе цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-10. Разработанная модель характеризуется прогностической ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

Определена целесообразность терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при неэффективности предшествующей терапии метотрексатом, в том числе у больных с поражением суставов и псориатической ониходистрофией.

Автором создана модель эффективного применения знаний, система практических рекомендаций по применению предложенного персонализированного подхода к терапии.

Разработанный персонализированный подход к терапии **внедрен** в работу ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», у. Новосибирск, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. А.Г.Ге», г. Казань, КДЦ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва. Полученные результаты исследования по изучению терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы - 4 типа внедрены в учебный процесс образовательного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с псориазом. План обследования и терапии пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность

полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных современным методам лечения псориаза.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и методов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии автора во всех этапах процесса: соискателем проведена большая работа по изучению анамнестических и клинических данных 100 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Автор принимала личное участие в наборе исследуемых групп, получении информированного согласия пациентов, анализе историй болезни, проведении врачебного осмотра, назначении и проведении терапии, наборе материала для клинико-лабораторных и медико-генетических исследований. Автором проанализированы данные обследований больных псориазом, выполнена статистическая обработка полученных результатов и оценена клиническая эффективность проведенной терапии. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана обследования больных псориазом, с целью обоснования эффективности предложенного метода лечения.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Артамонова Ольга Григорьевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 17 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по разработке персонализированного подхода к терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа, что имеет важное научно-практическое значение для дерматологии.

Присудить Артамоновой Ольге Григорьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

«19» апреля 2023 года



Геппе Наталья Анатольевна

Чебышева Светлана Николаевна