



МИНИСТЕРСТВО
НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В.И.Вернадского»
(ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»)

проспект Академика Вернадского, 4,
г. Симферополь, 295007
Тел.: +7(3652) 54-50-36
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
<http://www.cfuv.ru>

№ _____
На № _____ от _____

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»

Д.м.н., профессор
Кубышкин А.В.



_____ 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Артамоновой Ольги Григорьевны «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа посвящена разработке подхода персонализированной терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с помощью селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт).

Актуальность работы определяется отсутствием научно-обоснованных показаний и противопоказаний к персонализированному применению апремиласта, что, наряду с успехами терапии псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, сопровождается в ряде случаев неэффективностью проводимой терапии или снижением достигаемого терапевтического эффекта.

В связи с этим представляется важным как изучение цитокинового профиля в крови и коже на фоне терапии апремиластом с использованием высокоточных технологий, так и определение возможных генетических предикторов проводимой терапии, что реализуется с помощью полногеномного анализа однонуклеотидных полиморфных

маркеров. Сочетание двух подходов (клинико-лабораторного определения цитокиновых профилей и медико-генетического анализа полногеномных ассоциаций) позволило провести интегральный анализ возможной эффективности терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт).

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты диссертационного исследования имеют важное научное и практическое значение для дерматовенерологии.

Основные положения работы реализованы в практической работе 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. Доложены на Всероссийских и международных научных конференциях и конгрессах.

Диссертационная работа имеет выраженную практическую направленность. Автором выявлена прямая взаимосвязь между эффективностью терапии и исходным уровнем ИЛ-1 β и ИЛ-10 в коже у больных псориазом, на основании чего разработана двухфакторная прогностическая модель эффективности терапии апремиластом.

Данные результаты позволят планировать назначение терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы – 4 типа (апремиласт) больным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, позволив снизить число случаев неэффективности терапии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые установлено, что применение апремиласта в терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести приводит к статистически значимому снижению концентраций 5 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- α) в образцах пораженной кожи к 14 неделе терапии, сопоставимых с показателями кожи в контрольной группе. Показано, что повышение уровня цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИНФ- γ и ФНО- α к 26 неделе в образцах пораженной кожи не сопровождалось клиническим ухудшением.

Представлены данные по эффективности терапии апремиластом (достижение PASI75 и выше) у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом.

Продемонстрировано, что эффективность терапии апремиластом не связана с носительством высоко ассоциированных с развитием псориаза однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D* (ген, кодирующий внутриклеточный фермент, за счет которого реализуется действие апремиласта) rs152312, rs2910829, rs12153798. Частота 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.

Впервые определены позитивные и негативные иммунологические предикторы эффективности терапии апремиластом: L-1 β и IL-10, соответственно. На основании полученных данных разработана двухфакторная математическая модель с прогностической ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основанием достоверности полученных автором результатов является достаточное число наблюдений и использование современных методов статистического анализа полученного материала с помощью программного пакета STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США). Для проверки нормальности распределений данных применялся критерий Шапиро–Уилка, а для оценки значимости различий между подгруппами — критерий Манна–Уитни. Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлена в виде $M \pm \sigma$. Концентрация цитокинов представлена в виде $Me (Q1; Q3)$. Анализ корреляций уровня цитокинов в образцах плазмы с аналогичными показателями кожи для каждого этапа исследования проводился с целью поиска ассоциаций между уровнем исследуемых цитокинов и эффективностью проводимой терапии. Для расчета корреляционных связей между выборками использовался непараметрический критерий Спирмена. Уровень значимости был принят $p < 0.05$ (вероятность более 95%). Оценка прогностической значимости конкретных однонуклеотидных полиморфизмов в отношении эффективности терапии осуществлялась прямым сопоставлением встречаемости отдельных генотипов каждого полиморфизма в подгруппах пациентов, с различной эффективностью проводимой терапии апремиластом. Сопоставление проводилось с использованием критерия хи-квадрат с поправкой на правдоподобие при анализе таблиц сопряженности.

Для построения прогностической модели ответа на терапию использовали неоднородную последовательную процедуру распознавания (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973). Оценка диагностической эффективности разработанной прогностической модели проведена в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.

В ходе научной работы автором был выполнен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме (188 источников), а также проведено научное исследование, в ходе которого были обследованы 100 пациентов. Проведен анализ анамнестических, клинических и антропометрических данных, выполнены клинико-лабораторные и медико-генетические методы обследования. Показана эффективность ингибитора 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. Разработан персонализированный подход к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) с учетом иммунологических показателей, в основу которого легла двухфакторная прогностическая модель на основании совместного анализа цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-10.

Цель исследования сформулирована четко. Методы статистической обработки в данной работе надежны и содержательны. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и цели исследования, подтверждаются достаточным количеством наблюдений.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие на всех этапах работы: сборе и анализе научной литературы, определении цели и задач исследования. Автором самостоятельно проведено обследование и лечение всех включенных в исследование больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Проведены анализ полученных результатов на всех этапах исследования и статистическая обработка данных, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, написан текст диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Артамоновой Ольги Григорьевны, могут быть широко применены в клинической практике для терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Полученные результаты и рекомендации успешно 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.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация Артамоновой Ольги Григорьевны соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Основное внимание уделяется терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 45 российских и 143 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 42 рисунками.

Введение содержит стандартные разделы, обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, а также сведения об объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен аналитический сбор отечественной и зарубежной литературы на тему исследования, подчеркнута значимость исследования, обусловленная проблемой неэффективности терапии у ряда больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести или снижением достигаемого терапевтического эффекта, что влечет за собой значительные экономические и социальные издержки.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационного исследования. Работа основана на анализе результатов анамнестических, клинических, клинико-лабораторных и медико-генетических методов обследования 100 пациентов. Примененные методы диагностики и терапии имеют высокую научную обоснованность.

В третьей главе представлены результаты терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, динамика уровня значимых для патогенеза псориаза цитокинов в крови и коже на фоне терапии апремиластом, определены возможные генетические предикторы проводимой терапии с помощью полногеномного анализа однонуклеотидных полиморфных маркеров. Приведены статистические данные.

В заключении подводятся итоги проведенной научной работы, сопоставляются результаты собственного исследования с данными других авторов, акцентируется внимание на рациональности сформулированных задач и методов их достижения.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Артамоновой О.Г. соответствуют поставленным задачам, отражают суть запланированного исследования и основываются на анализе достаточного объема клинического материала. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 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.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертации Артамоновой О.Г. нет, работа заслуживает положительной оценки, несмотря на некоторые стилистические неточности и опечатки.

Заключение

Таким образом, 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №3 от 14 марта 2023 года)

Заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», доктор медицинских наук, профессор

Притуло Ольга Александровна

Подпись д. м. н., профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Притуло О.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования РФ, к.ф.н., доцент Митрошина Л.М.

«__» _____



Сведения о ведущей организации: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, Проспект Академика Вернадского, дом 4. Телефон: +7 (3652) 54-50-36; e-mail: cfuv@crimeaedu.ru; сайт организации: <https://cfuv.ru>