

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России по научной работе и
инновациям

Доктор медицинских наук,

_____ К.Б. Мирзаев

К.Б. Мирзаев _____ 20 11 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на основании решения заседания кафедры дерматовенерологии и
косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской
Федерации.

Диссертация «Значение сывороточных уровней и генетических
особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности
терапии пациентов с атопическим дерматитом» на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук выполнена на кафедре дерматовенерологии,
косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской
Федерации.

Хасанова Алина Рашидовна, 1988 года рождения, гражданство РФ,
окончила государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Ивановскую государственную медицинскую
академию» в 2011 году по специальности «Лечебное дело».

В 2015 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 2018 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 20/169 – 16 от 11 октября 2016 году выдана в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2022 года работает в должности врача-дерматовенеролога в АО «Группа компаний «Медси» по настоящее время.

Научный руководитель:

Плахова Ксения Ильинична, доктор медицинских наук. Основное место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ученый секретарь; работа по совместительству: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных атопическим дерматитом», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Хасановой А.Р. на тему «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных атопическим дерматитом» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой проведена оценка факторов риска развития тяжелых клинических форм атопического дерматита.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Атопический дерматит является одним из распространенных кожных заболеваний. В патогенезе атопического дерматита немаловажную роль играют молекулярно-генетические факторы. В проведенном исследовании выявлена взаимосвязь между генотипами интерлейкинов 4, 10 и 13 и фенотипическими особенностями у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Определено, что наличие у пациентов полиморфизма С/А гена *ИЛ 13* промоторной области -1512 С/А и носительство А/А полиморфизма гена *ИЛ 10* промоторной области 592С/А свидетельствуют о предрасположенности к неблагоприятному клиническому течению атопического дерматита, носительство данных генотипов также приводит к высокому содержанию сывороточных уровней соответствующих интерлейкинов. Показана целесообразность и патогенетическая обоснованность проведения фототерапевтического лечения для нормализации сывороточных концентраций интерлейкинов 4, 10 и 13.

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

Соискателем проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, доказана её актуальность, сформулирована проблема, требующая уточнения и обоснована степень её разработанности, поставлены цель и определены задачи исследования. Обозначена методология проведения работы и разработан дизайн исследования.

Автором самостоятельно сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Результаты проведенного

исследования представлены соискателем в виде научных публикаций, а также доложены на Российских конференциях по дерматовенерологии.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Хасановой А.Р. применены современные методики сбора и обработки исходной информации (сбор анамнеза, заполнение регистрационных карт, определение индекса SCORAD, динамическое наблюдение за пациентами), накоплено достаточное число наблюдений (80 пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и 80 здоровых добровольцев без атопического дерматита). Для диагностического обследования пациентов в рамках научной работы использованы современные, полностью соответствующие цели и задачам высокоинформативные методы исследования: молекулярно-генетическое исследование (определение генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т) методом полимеразной цепной реакции) и иммунологическое исследование (определение сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 методом иммуноферментного анализа).

Достоверность результатов диссертационной работы определяется использованием современных методов статистической обработки полученных данных, соответствующих критериям доказательной медицины: параметрические и непараметрические методы статистической обработки данных, критерии апиро-Уилка, t-критерий Стьюдента, программно-аналитический SPSS. Определение взаимосвязи между параметрами осуществлялось с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена.

Достоверность полученных данных подтверждаются актом проверки первичного материала (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Научная новизна диссертационного исследования Хасановой А.Р. заключается в выявлении взаимосвязи между полиморфизмами генов *ИЛ 4* (-

589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819) С/Т и фенотипическими особенностями у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Впервые показана роль динамики сывороточных уровней *ИЛ 10*, *ИЛ 13* у больных атопическим дерматитом как показателя эффективности проводимой фототерапии. Впервые показана взаимосвязь между генетическими полиморфизмами генов, кодирующих *ИЛ 4*, *ИЛ 10* и *ИЛ 13* и особенностями иммунного ответа у больных атопическим дерматитом. Впервые на основании исследования промоторных полиморфизмов генов *ИЛ 4*, *ИЛ 13* и *ИЛ 10* пациентов с атопическим дерматитом и здоровых добровольцев сформулированы прогностические критерии тяжести клинического течения и эффективности фототерапии.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в значимости генетических факторов предрасположенности к атопическому дерматиту для последующего установления показаний для выделения пациентов с атопическим дерматитом в группу неблагоприятного клинического течения, исходя из выявленных полиморфизмов генов *ИЛ 13* в положении -1512 С/А, а также гена *ИЛ10* в положении 592 С/А. Полученные данные позволяют на основании определения риска развития тяжелого клинического течения атопического дерматита разработать индивидуальную программу терапии, предотвращающую развитие тяжелых клинических форм атопического дерматита, а также включить определение генетических полиморфизмов *ИЛ 10* в положении 592 С/А, и *ИЛ 13* в положении 1512 С/А в план обследования пациентов с атопическим дерматитом. Разработанные критерии клинико-лабораторного контроля приведут к повышению достоверности прогноза течения атопического дерматита и улучшению качества жизни пациентов с атопическим дерматитом.

У пациентов, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, в комплексе со стандартной медикаментозной терапией рекомендуется проводить средневолновую ультрафиолетовую терапию с

длиной волны 311 нм для нормализации сывороточных концентраций интерлейкинов 10 и 13.

Пациентам с atopическим дерматитом, для исключения неблагоприятных прогностических критериев, рекомендовано проводить исследование полиморфизмов генов цитокинов *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs 1800872* с целью выявления А-аллеля, а также полиморфизма С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512С/А *rs1881457*. Своевременное выявление неблагоприятных полиморфизмов и определение сывороточных концентраций соответствующих интерлейкинов позволит оценить предрасположенность к дальнейшему течению atopического дерматита.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ автора заключается в описании возможности выявления тяжелых форм atopического дерматита исходя из определения промоторных полиморфизмов генов интерлейкинов 4, 10 и 13, определение сывороточных экспрессий соответствующих интерлейкинов, а также для целесообразности назначения средневолновой узкополосной фототерапии.

Полученные данные открывают перспективы для дальнейшего изучения проблемы профилактики обострений у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от генотипа пациентов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты исследования на тему «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных atopическим дерматитом» используются в научном и учебном процессе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных atopическим

дерматитом» (исполнитель – Хасанова Алина Рашидовна). Выписка из протокола №2 заседания Комитета по этике научных исследований. От 09.02.2016.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии пациентов с атопическим дерматитом» соответствует формуле специальности: 3.1.23. Дерматовенерология.

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

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 4 научные 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 кандидата наук; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

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

1) Кошелева И.В., Шадыева Л.И., Хасанова А.Р., Кливитская Н.А. **Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков – основа персонализированного патогенетического подхода к лечению и профилактике атопического дерматита** // Лечащий врач. - 2016. - №11. – С. 25-29.

2) Кошелева И.В., Хасанова А.Р. **Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей** // Лечащий врач 2018. - №4. - С. 24 – 26.

3) Кошелева И.В., Хасанова А.Р., Беляков И.С. **Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом** // Лечащий врач. 2019. - №1. - С. 53-55.

4) Плахова К.И., Хасанова А.Р., Тарасенко Г.Н., Шадыжева Л.И. **Изменение показателей интерлейкинов 4, 10 и 13 в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом на фоне проведения фототерапевтического лечения** // Российский журнал кожных и венерических болезней 2020. - №5. С. 317-324.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Хасанова А.Р. **Значение комплексного анализа сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 и полиморфизма их генов для прогноза течения и эффективности лечения больных атопическим дерматитом** // Сборник материалов VII Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра». – Москва, 2016. – С. 340–341.

2) Хасанова А.Р. **Влияние фототерапии на некоторые иммунологические показатели у больных атопическим дерматитом** // Сборник материалов IX Конференции молодых ученых – медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». – Москва, 2018. – С. 295–296.

3) Хасанова А.Р. **Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом** // Сборник материалов XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения». – Москва, 2020. – С. 87–89.

4) Плахова К.И., Хасанова А.Р. **Роль интерлейкинов 4, 10 и 13 в патогенезе атопического дерматита и влияние фототерапии на их сывороточные уровни** // Сборник материалов XXXVII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения». - Москва, 2020. – С. 30–32.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) VII Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра», (г. Москва, 21-22 апреля 2016г.)

2) IX Конференция молодых ученых – медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», (г. Москва, 19-20 апреля 2018г.)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Хасановой Алины Рашидовны «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии пациентов с атопическим дерматитом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Заключение принято на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Присутствовало на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 66 от 9 июня 2021 г.

Председательствующий на заседании

Кубанов Алексей Алексеевич
д.м.н., профессор
Академик РАН,
Заведующий кафедрой дерматовенерологии
и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



А.А. Кубанов