

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

« 20 11 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 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Клинико-иммунологическое обоснование применения аутологичных регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе» 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).

Гудова Владислава Валерьевна, 1991 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2014 году по специальности «Лечебное дело».

В 2016 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: 3.1.23. Дерматовенерология. Отчислена из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1210/Ао от 17 февраля 2021 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2020 года работает в должности врача отделения очной экспертизы № 2 Военно-врачебной комиссии Федерального казённого учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по городу Москве».

Научные руководители:

Олисова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-иммунологическое обоснование применения аутологичных регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа на тему «Клинико-иммунологическое обоснование применения аутологичных регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе» является законченным научным исследованием, содержащим

решение важной клинической проблемы и полностью соответствующим требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и может быть представлена к защите в диссертационном Учёном Совете по специальности

3.1.23. Дерматовенерология.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Псориаз – один из наиболее распространенных дерматозов, которым, по данным разных авторов, страдает от 3% до 6% населения Земли. Помимо высоких показателей распространенности заболевания, еще одним важным аспектом изучения является значительное ухудшение качества жизни больных псориазом. Пациенты часто воспринимают своё заболевание как некую стигматизацию, особенно в тех случаях, когда высыпания локализованы на открытых участках тела. Обильные кожные высыпания, зачастую сопровождающиеся зудом, являются источником постоянного стресса. Всё это порой влияет не только на качество жизни пациентов, но зачастую и на финансовое благополучие и социальный статус больных.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли Т-регуляторных клеток (Трег-клеток, Т-рег) в развитии псориаза, которые играют ключевую роль в патогенезе этого заболевания. На примере таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка, реакция трансплантат-против хозяина после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рассеянный склероз была продемонстрирована эффективность применения культивированных аутологичных Т-рег. При этом было получено достоверное увеличение количества Т-рег в периферической крови этих больных, которое коррелировало с улучшением клинических показателей и не вызывало побочных реакций у больных. Созданная вакцина на основе Т-рег, выделенных из периферической крови пациентов с этими аутоиммунными заболеваниями, продемонстрировала высокую эффективность, что находило отражение в улучшении клинической картины и увеличении продолжительности периода ремиссии.

Все вышеизложенное определило актуальность изучения значимости количественного показателя уровня Т-регуляторных клеток для изучения патогенеза вульгарного псориаза с целью совершенствования имеющихся диагностических и терапевтических подходов.

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

Гудова Владислава Валерьевна подготовила обзор отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулировала цель и задачи диссертационной работы. Автор принимала участие в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором составлена база данных пациентов, проведена аналитическая и статистическая обработки, даны и обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Гудова Владислава Валерьевна непосредственно принимала участие на всех этапах исследования: от постановки задач, их практической и клинико-лабораторной реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объём исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов. Методики исследований современны и разнообразны. При выполнении диссертационной работы учитывались принципы доказательной медицины. В ходе исследования применялись как клинические, так и лабораторные методы. Объектом изучения стали 60 больных вульгарным псориазом и 42 здоровых донора, в качестве контрольной группы. У всех участников исследования определяли уровень регуляторных Т-клеток при помощи метода проточной цитометрии. В дальнейшем проводилось сопоставление уровня регуляторных Т-клеток с тяжестью клинической картины псориазом, продолжительностью заболевания, а также стадией течения заболевания. Дополнительно было изучено

изменение уровня регуляторных Т-клеток у 12 пациентов до и после курса фототерапии УФБ-311 нм, состоящего из 15-20 процедур. На протяжении последующих двух лет после завершения курса фототерапии за пациентами проводилось наблюдение с установлением продолжительности ремиссии.

Первичная документация по диссертационной работе оформлена в соответствии с фактическими данными. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных исследований, проведена статистическая обработка данных.

Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Изучена и выявлена прямая взаимосвязь между уровнем циркулирующих регуляторных Т-клеток и стадийностью вульгарного псориаза у больных, вошедших в исследование. Изучена и выявлена обратная взаимосвязь между уровнем циркулирующих Т-регуляторных клеток и тяжестью клинических проявлений вульгарного псориаза у включенных в исследование больных.

Установлена зависимость между уровнем циркулирующих Т-регуляторных клеток и давностью заболевания псориазом у наблюдаемых больных. Показано, что путем определения динамики изменения уровня Трег-клеток можно оценить эффективность терапии вульгарного псориаза на примере УФБ-терапии 311 нм и спрогнозировать продолжительность ремиссии.

Предложена и клинико-иммунологически обоснована методика применения аутологичных регуляторных Т-клеток для персонифицированного лечения больных вульгарным псориазом.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании полученных данных продемонстрировано, что анализ уровня

регуляторных Т-клеток может быть использован не только для оценки тяжести клинической картины псориаза, но и в качестве критерия эффективности терапии и прогностического маркера продолжительности ремиссии псориаза. Тем самым, полученные сведения создают предпосылки для создания персонифицированного подхода в лечении псориаза, что в свою очередь способно существенно повысить качество жизни больных.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы соискателя состоит в том, что впервые предложена и клинико-иммунологически обоснована методика применения аутологичных регуляторных Т-клеток для персонифицированного лечения больных вульгарным псориазом. Такой подход создает предпосылки для увеличения эффективности терапии псориаза и тем самым позволяет не только повысить качество жизни больных псориазом, но и снизить финансовые затраты на ведение таких пациентов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе 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). Разработанные критерии оценки эффективности терапии, а также прогностические маркеры продолжительности ремиссии вульгарного псориаза внедрены в практическую деятельность клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ №2 Клинического центра 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-иммунологическое обоснование применения аутологичных

регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе» (исполнитель – Гудова В.В.).
Выписка из протокола № 09-17 от 11.10.2017.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертационной работы и результаты исследования соответствует паспорту 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 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 – 3; статьи в иных изданиях – 2; публикации в сборниках материалов международных научных конференций - 2.

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

1. Олисова О.Ю., Быковская С.Н., Гудова В.В. «Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+FOXP3+CD127LOW у больных вульгарным псориазом». // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23. № 1. С. 29-34.

2. Олисова О.Ю., Гудова В.В. Анализ уровня регуляторных Т-клеток периферической крови как критерий оценки эффективности терапии и прогностический маркер продолжительности ремиссии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. Т. 98. № 3. С. 34-42.

3. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А., Никурадзе В.О., Гудова В.В. Случай псориазической эритродермии и тяжелого коморбидного псориазического артрита // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019. Т. 22 (1-2) С. 15-23.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1.Олисова О.Ю., Гудова В.В., Быковская С.Н. «Роль регуляторных Т-клеток

в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе». // Медицинский алфавит. 2019. Т. 1. № 7 (382). С. 10-14.

2. Olisova O.Yu., Bykovskaya S.N., Gudova V.V. CD4+CD25+FoxP3+CD127^{LOW} regulatory T cells in patients with vulgar psoriasis. // Archives of Pharmacy Practice. 2020; 11(2): 37-41

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Олисова О.Ю., Быковская С.Н., Гудова В.В. «Терапевтический потенциал регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе». // Сборник статей по материалам Научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии», Москва, май 2018 г. С.72-74.

2. Олисова О.Ю., Быковская С.Н., Гудова В.В. «Возможности применения аутологичных регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе». // Сборник статей по материалам VII международной научно-практической конференции «Инновации в науке и практике», Барнаул, апрель 2018 г.-С.171-176

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, февраль 2017 г.

2. Международной научно-практической конференции «Инновации в науке и практике», Барнаул, апрель 2018 г.

3. Научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии», Москва, май 2018 г.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию Гудовой Владиславы Валерьевны «Клинико-иммунологическое обоснование применения аутологичных регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе» 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 имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 16 человек.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от 08.11.2022 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук,
профессор кафедры кожных
и венерических болезней им. В.А. Рахманова
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

 К.М. Ломоносов