

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Криницыной Юлии Михайловны на диссертационную работу Артамоновой Ольги Григорьевны «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность избранной темы исследования

Диссертационная работа Артамоновой О.Г. посвящена разработке подхода к персонализированной терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с помощью селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт).

Актуальность выбранной темы исследования подтверждается социальной значимостью псориаза, повышенным вниманием к качеству жизни пациента, а также появлением новых лекарственных препаратов для терапии данного дерматоза. Однако, применение даже самых современных методов терапии сопровождается в ряде случаев неэффективностью или снижением достигаемого терапевтического эффекта, развитием нежелательных явлений.

Прогнозирование эффективности терапевтического ответа на основании клинических, генетических, иммунологических и биохимических данных, позволит подобрать оптимальный метод терапии и быстро достичь длительной ремиссии заболевания. Для решения этой задачи активное развитие получила персонализированная медицина, направленная на выявление различных биологических маркеров, которые можно использовать для оценки вероятности развития и течения болезни у определенного

человека. Её целью является разделение пациентов на группы, отличающиеся по уровню вероятного ответа на проводимое лечение и частоте развития нежелательных явлений, что, в результате, делает лекарственную терапию более избирательной и эффективной, а также значительно снижает экономические затраты, обусловленные необоснованным назначением медикаментов.

Данный раздел является новым направлением в дерматологии и активно развивается. Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной для современной дерматологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, представляется высокой, так как основывается на результатах анализа значительного объема данных, полученных при обследовании 100 больных псориазом. Большое количество клинических наблюдений, современные методы исследования, включающие статистическую обработку полученных результатов, позволяют считать сделанные выводы и рекомендации обоснованными и исчерпывающими. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам работы.

Достоверность, новизна исследования и полученные результаты не вызывают сомнений. Автором использовались традиционные и современные методы исследования, полученные данные подверглись тщательному анализу, проведена их статистическая обработка. Таким образом, результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Диссертация содержит новые научные положения: представлены данные по клинической эффективности терапии апремиластом у пациентов с недостаточной эффективностью терапии метотрексатом в анамнезе; впервые установлено, что на фоне терапии апремиластом в коже больных псориазом статистически значимо снижаются концентрации 5 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6,

ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- α); 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; 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; впервые определены позитивные и негативные иммунологические предикторы эффективности терапии апремиластом - ИЛ-1 β и ИЛ-10; на основании полученных данных разработана двухфакторная математическая модель с прогностической ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

В диссертации была впервые сформулирована и научно обоснована концепция персонализированного подхода к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4 типа (апремиласт), которая определяет прогноз эффективности назначаемого лечения.

Основные положения и выводы диссертации дополняют теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области дерматовенерологии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования Артамоновой О. Г. имеют высокий уровень ценности для науки и практики.

Сформированные в диссертационной работе основные положения внедрены в практическую деятельность: КДЦ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-

венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. А.Г.Ге»; внедрены в учебный процесс образовательного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Основные результаты диссертационного исследования доложены на Всероссийских и международных научных конференциях и конгрессах.

Практическая значимость работы обусловлена впервые установленными иммунологическими предикторами эффективности терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4 типа (апремиласт) ИЛ-1 β и ИЛ-10. Разработана двухфакторная прогностическая модель эффективности терапии апремиластом.

Полученные результаты позволят персонализировать подход к терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы – 4 типа (апремиласт), что снизит число случаев неэффективности терапии, повысит качество оказания медицинской помощи. Клинические результаты, полученные автором в работе, позволяют рекомендовать применение данной методики лечебными учреждениями дерматовенерологического профиля.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.

На основании проведенных исследований автором опубликовано 9 работ, в том числе 7 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.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Артамоновой О. Г. написана в традиционном стиле, изложена на 162 страницах машинописного текста и включает введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 45 русскоязычных и 143 зарубежных источников, иллюстрирована 13 таблицами и 42 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, цель и задачи исследования. Научная значимость работы соответствует изучаемой теме, а теоретическая и практическая значимость позволяют сделать вклад как в фундаментальные, так и практические аспекты изучения данного вопроса.

Проведенный обзор литературы позволил обобщить научно-практические данные отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Всесторонний анализ изучаемой темы обусловил возможность представить, как классические, так и инновационные сведения по вопросам изучения патогенеза псориаза, эффективности его терапии, в частности селективными ингибиторами фосфодиэстеразы-4 типа.

Во второй главе структурировано и последовательно представлены объекты исследования и применяемые методы. Имеющийся дизайн исследования полностью соответствует поставленным целям и задачам. Работа основана на анализе результатов анамнестических, клинических, клинико-лабораторных и медико-генетических методов обследования 100 пациентов. Подробно отражены критерии включения, невключения и исключения, что позволило получить выборку больных, соответствующую поставленной цели и задачам исследования.

Третья глава диссертации посвящена подробному описанию больных псориазом до и во время проведения терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4 типа (апремиластом). Автор приводит демографические, антропометрические показатели, сведения по выраженности заболевания на основании оценки индексов BSA, PASI, sPGA, DLQI, NAPSИ, DAPSA, DAS28. Отдельно выделены результаты терапии больных псориазом как апремиластом, так и метотрексатом, представлена динамика уровня значимых для патогенеза псориаза цитокинов в образцах крови и кожи на фоне терапии апремиластом. С помощью полногеномного анализа однонуклеотидных полиморфных маркеров проведена оценка возможных генетических предикторов эффективности терапии апремиластом. Результаты проведенной работы позволили выделить наиболее перспективные предикторы эффективности терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4 типа. Приведены статистические данные.

Заключение содержит последовательные и детальные обсуждения полученных результатов исследования. Автор вдумчиво и обстоятельно обосновывает выводы, сделанные на основании полученных данных.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации позволяют использовать их в реальной клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы, а также требованиям ГОСТа.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации, не имеется. Имеющиеся недостатки носят стилистический характер, имеются опечатки, ошибки пунктуации, что не влияет на общую оценку данного исследования, его научную и практическую значимость.

Вопрос:

Сформируйте профиль больного, которому по вашему мнению на основании анализа, полученных результатов окажется эффективной терапия апремиластом.

Заключение


Диссертационная работа Артамоновой Ольги Григорьевны на тему: «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача обоснования выбора и применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы - 4 типа (апремиласт) в терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с недостаточной эффективностью предшествующей терапии метотрексатом, имеющая важное народнохозяйственное значение. Результаты исследования позволяют персонализировать подход к терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4 типа (апремиласт), улучшить качество их жизни и сократить расходы на лечение, что имеет существенное значение для дерматовенерологии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Артамонова Ольга Григорьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.23. Дерматовенерология), профессор, главный научный сотрудник Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»


Криницына Юлия Михайловна
Дата: « 02 » марта 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Криницыной Юлии Михайловны заверяю
Начальник отдела кадров
ФГБНУ «ФИЦ ФТМ»


Минеева О.М.
Дата: « 02 » марта 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФГБНУ «ФИЦ ФТМ»)

Почтовый адрес: 630117 г. Новосибирск, ул. Тимакова, дом 2

Телефон: +7(383)274-95-80, email: julia407@yandex.ru