

УТВЕРЖДАЮ

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

Бутнару Д.В.

« 14 » сентября 20 21 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 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Наружные антимикробные пептиды в комбинированный терапии вульгарных угрей» 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).

Ма Цзыюань, 1992 года рождения, гражданка КНР, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 года по специальности «Лечебное дело».

В 2018 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 14.01.10 – кожные и венерические болезни. Отчислена из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1307/Ао от 21 июля 2021 году выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель/научный консультант:

Кочергин Николай Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор 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).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Ма Цзыюань на тему «Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей» соответствует специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы обусловлена сложным патогенетическим механизмом развития акне заключается в увеличении продукции кожного сала, избыточном фолликулярном гиперкератозе, возрастании патогенности бактерий, особенно *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). *C. acnes* производит липазу, гиалуронидазу и протеазы и активирует иммунные клетки, вызывая воспаление. Колонизация

S. acne может быть триггером воспаления посредством активации Toll-подобных и протеазных рецепторов на клетки врожденного иммунитета, что индуцирует синтез антимикробных пептидов и провоспалительных интерлейкинов. Инфекция вызывает миграцию в сальную железу клеток иммунной системы, которые продуцируют ряд цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-12). Формирование комедонов и развитие воспаления при акне может происходить и в стерильных условиях.

По данным статистических обзоров акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, и возраст дебюта заболевания имеет тенденцию распространяться от детей и до среднего возраста.

По данным Всемирной организации здравоохранения, число больных в мире составляет 9,4% от численности всего населения, насчитывая в среднем около 650 млн человек.

Акне приводит к психоэмоциональным расстройствам, формированию психосоматических расстройств и социальной дезадаптации пациентов, снижению качества жизни.

Несвоевременная и неадекватная терапия приводит к развитию осложнений, тяжело поддающихся коррекции. Проблема нарастающей резистентности *S. acne* к антибиотикам диктует актуальность разработки антибактериальных средств, отличных от антибиотиков

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

Автором проведен аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, анализ историй болезни и другой медицинской документации, а также разработан дизайн исследования, обоснованы цель и задачи, сформулированы основные положения диссертации, написаны статьи и представлены результаты на научных конференциях регионального и международного уровня. Автор лично осуществлял курирование всех пациентов, сбор и анализ клинической информации и

результатов дополнительных методов исследования, получаемых в ходе исследования пациентов

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана работа по клиническо-лабораторному обследованию 60 взрослых пациентов с вульгарными угрями. Используемые автором методики информативны и имеют высокую научную обоснованность. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Разработанный алгоритм методики и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с вульгарными угрями. Все пациенты обследованы согласно цели и задачам исследования. Полученные результаты научно обоснованы и подтверждены проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы исследований, анкеты больных, индивидуальные карты пациентов с результатами обследований, рабочие таблицы, базы данных)

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведено микробиологическое изучение антимикробной активности антимикробные пептиды (АМП) GDP20 в отношении *S.acnes* у больных вульгарными угрями с помощью MALDI TOF технологии.

Впервые проведено комплексное сравнительное изучение эффективности терапевтической комбинации из наружных антимикробных пептидов и низких доз системных ретиноидов у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

Впервые на основании доказанной антимикробной активности GDP20 в отношении *S.acnes* и сравнительного клинического исследования показана высокая терапевтическая эффективность комбинации антимикробных пептидов и низких доз изотретиноина у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

Впервые на основании оценки результатов в отдаленные сроки после применения разработанной комбинации показана ее клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость у больных вульгарными угрями

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработанная в исследовании с оценкой клинической эффективности методика комбинированного применения антимикробных пептидов GDP20 в сочетании с системным изотретиноном в малых дозах (0,1-0,2 мг/кг/сутки) может быть применена у больных вульгарными угрями средней степени тяжести. Основным показанием к назначению этой комбинации являются резистентные к наружным антибиотическим средствам случаи папулопустулезных угрей, характеризующиеся длительным вялотекущим течением со стойким снижением качества жизни больных. При достижении значительного клинического эффекта поддерживающая терапия может быть продолжена в виде монотерапии с наружным применением АМП GDP20

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что в ней поставлена и решена проблема разработки лечебного акне и оптимизирован протокол комплексной терапии.

Данная научная работа развивает и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором алгоритмы ведения пациентов с вульгарными угрями. определяют перспективы использования в дерматовенерологии.

Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ, методологии практических навыков в повседневной практике врача дерматовенеролога при комплексном ведении пациентов с вульгарными угрями.

Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе разработаны методы лечения вульгарных угрей на основе антимикробных пептидов

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты проведенного исследования по разработке и изучению эффективности наружного применения АМП GDP-20 в комбинации с изотретиноином при ВУ средней степени тяжести как оптимизированной терапевтической альтернативы в случаях неэффективности стандартных методов первой линии терапии внедрены в лечебную практику клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова и используются в преподавании дерматовенерологии на одноименной кафедре ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

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

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы «Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей» проводилось на заседании Локального этического комитета (выписка из протокола № 33-20 от 25.11.2020 г.).

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей»

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук аспиранта 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), Ма Цзыюань соответствует специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

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

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed), 4 иные публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

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

1) Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Антимикробные пептиды в терапии больных вульгарными угрями. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019; 22(5–6): 185-191. (ВАК)

2) Олисова О.Ю., Ма Ц. Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 18–22. (ВАК)

3) Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Микробиом и вульгарные угри. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020; 23(6): 388-394. DOI(ВАК)

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, PubMed:

4) Ma Z, Kochergin N, Olisova O, Snarskaya E. Topical antimicrobial peptides in combined treatment of acne patients. J Cosmet Dermatol. 2022 Apr; 21(4): 1533-1538. doi: 10.1111/jocd.14300 (Scopus, PubMed)

Иные по теме диссертационного исследования:

5) Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей. Сборник тезисов конференции “Рахмановские чтения: современная дерматовенерология и междисциплинарные связи XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием. Москва; 2020: 88–89.

6) Ma Ziyuan. MALDI TOF evidence of GDP20 antibacterial activity against Cutibacterium acnes. Тезисы конференции Рахмановские чтения: пациент-ориентированная дерматология и косметология XXXVIII научно-практической конференции Рахмановские чтения. Москва. <http://www.dermatology.ru/abstracts/74453/74471>

7) Kochergin Nikolay Georgievich, Ma Ziyuan, Bu Lugen. AN ANTIMICROBIAL PEPTIDE AGAINST CUTIBACTERIUM ACNES AND IT'S THERAPUTIC POTENTIAL FOR TREATMENT OF ACNE VULGARIS. Scientific research of the SCO countries: synergy and integration December 30, 2020. Beijing, PRC. DOI 10.34660/INF.2020.31.61.019

8) Ma Ziyuan, Kochergin Nikolay Georgievich. MALDI -TOF evidence of GDP20 antibacterial activity against Cutibacterium acnes. Proceedings of the International Conference Process Management and Scientific Developments (Birmingham, United Kingdom, June 9, 2021). Part 2:145-149. DOI 10.34660/INF.2021.90.44.023

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) 135 лет Юбилейная научно-практическая конференция РОДВК (Российское общество дерматовенерологов и косметологов) (Москва 2020г.)

2) Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на:- 1142-м заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (Москва 2021г).

3) Международной конференции «Scientific research of the SCO countries: Synerge and integration and integration», Пекин, 30 декабря 2020 г.

4) XXXVII Научно-практическая конференция «Рахмановские чтения»: «Пациент-ориентированные дерматология и косметологи» (Москва 2021г.)

5) Международной конференции «Proceedings of the International Conference Process Management and Scientific Developments» Birmingham, United Kingdom, June 9, 2021

6) На заседании апробационной комиссии на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва 24 июня 2021г).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени 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.

Заключение

Диссертационная работа Ма Цзыюань «Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

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 15 человек.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 19 от «24» июня 2021 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой 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)



О.Ю.Олисова