

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Демура

2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Фомина Дарья Сергеевна, 1980 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский

университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Педиатрия» в 2005 году.

В 2010 г. в диссертационном совете, созданном на базе Российской медицинской академии последиplomного образования, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология на тему «Эффективность различных терапевтических подходов при atopической бронхиальной астме среднетяжелого и тяжелого течения».

С 2019 года Фомина Д.С. является доцентом кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный консультант:

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии 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 «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых», представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, посвященную изучению актуальной научной

проблемы в области аллергологии и иммунологии. Работа обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью.

В диссертационном исследовании Фоминой Дарьи Сергеевны с применением метода машинного обучения иерархической кластеризации по данным мультипараметрической системы наблюдения изучены: основные характеристики фенотипических кластеров тяжелых форм бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы, атопического дерматита с учетом уровня качества жизни и полиморбидных ассоциаций заболеваний на инициальном этапе биологической терапии, статистические переменные признаков разнонаправленных ответов на биологические препараты, комплексы рутинных характеристик пациентов на инициальном этапе назначения, в период динамического отслеживания ответа на генно-инженерную биологическую терапию соответственно срокам реализации и стабильности целевых ориентиров лечения, особенности профилей безопасности биологических препаратов при изучаемых нозологиях, сравнительная эффективность применения биоаналогов омализумаба при тяжелых формах хронической спонтанной крапивницы, динамика уровней биомаркеров IL-31 и CCL17 в сыворотке крови пациентов с тяжелым атопическим дерматитом на фоне терапии дупилумабом; проведено сравнение групп пациентов с положительными и отрицательными тестами на анти-IgE и анти-FcεRI антитела при тяжелой хронической спонтанной крапивнице.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы обусловлена отсутствием ориентированных на пациента комплексных показателей ответа на генно-инженерную терапию тяжелых форм аллергических заболеваний, которые могли бы содействовать принятию клинических решений и процессу сопоставления ответов на биопрепараты. Несмотря на то, что за последние десятилетия новые биологические препараты продемонстрировали положительное влияние на жизнь многих пациентов с тяжелыми бронхиальной астмой, хронической спонтанной крапивницей и атопическим дерматитом, не разработаны

адаптивные алгоритмы для пациентов с коморбидными и мультиморбидными ассоциациями. Подчеркивается необходимость внедрения индивидуального подхода на этапе диагностики и оценки эффективности с учетом фенотипических особенностей каждого отдельного пациента из данной крайне гетерогенной популяции. Всесторонняя оценка должна предоставить полезные рекомендации для принятия клинических решений, исключить когорты высокого риска неадекватно ответа и гарантировать, что высокая стоимость, связанная с биологической терапией, оправдана. Вышесказанное явилось основанием для выполнения данного исследования с целью разработать, апробировать и внедрить в практическое здравоохранение принципы персонализированной диагностики и терапии генно-инженерными биологическими препаратами тяжелых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы с учетом фенотипа и полиморбидных ассоциаций заболеваний.

Таким образом, тема диссертационной работы Фоминой Дарьи Сергеевны на тему «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» является актуальной для современной иммунологии.

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

В выполненной работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от выбора направления исследования до публикации научных статей, докладов. За время проведенного исследования сбор информации проводился на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», было обследовано 763 пациента, на которых были заполнены индивидуальные регистрационные карты, после подписания информированного согласия. Введение компьютерной базы данных обследованных пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы и

аллергического ринита, атопического дерматита, хронической крапивницы осуществлялось лично Фоминой Д.С. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования, подготовка статей к публикации, написание глав диссертационной работы. Фомина Дарья Сергеевна лично участвовала в апробации результатов исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы основана на использовании достаточного по объему и качеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных. Математическую и статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов языка программирования Python3.10 в среде IDE Visual Studio Code 1.76.1 (Universal). Сбор и хранение данных происходил с использованием пакета программ Microsoft Office 365 (пакет Excel). Количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использовали средние арифметическое (M); стандартное отклонение (SD), доверительный интервал (ДИ95). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю применялся t-критерий Стьюдента; U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю использовались: критерий Геймса-Хауэлла, H-критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности категориальных показателей применялись критерий χ^2 -Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющих нормальное распределение, оценивали с помощью корреляции

Пирсона, а имеющих отличное от нормального распределение, оценивали с помощью корреляции Спирмена.

Фенотипическая кластеризация пациентов проводилась с использованием методов машинного обучения (ML). В основе разделения пациентов на фенотипы лежала агломеративная кластеризация (AgK). Оценку оптимального числа кластеров проводили с использованием метрик качества кластеризация: индекс Дэвиса-Болдина, индекс Калински-Харабаса, коэффициента силуэта. Для лучшей работы ML-алгоритмов проводили масштабирование количественных признаков, имеющих нормальное распределение, с использованием метода стандартного шкалирования (Standard Scaler). Признаки с отличным от нормального распределением масштабировали с помощью метода MinMax шкалирование (MinMaxScaler). Снижение размерности данных проходило при помощи метода стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE). Основным гиперпараметром для t-SNE являлся perplexity (мера эффективного числа ближайших соседей), для поиска наилучшее значение которого использовали значение дивергенции Кульбаха-Лейблера. Для разработки прогностических моделей, предназначенной для предсказания эффективности терапии, использовали метод логистической регрессии. Для определения оптимальных параметров модели использовали сетку поиска (GridSearch), включающую параметры регуляризации (C) и их тип (penalty). Описательный и сравнительный статистический анализ данных представлен в виде сводных таблиц и графиков. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений, полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертационной работы

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Научная новизна обусловлена сформированной концепцией поэтапного построения системы персонализированной диагностики и генно-инженерной

биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней с помощью оригинальной авторской расширенной цифровой платформы с элементами машинного обучения. В процессе поэтапной агрегативной кластеризации исследуемых когорт определены: структура ранжирования по доминирующим клиническим фенотипам тяжелых форм бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы, атопического дерматита; основные признаки фенотипических кластеров тяжелых форм вышеуказанных аллергических заболеваний с наиболее низким уровнем качества жизни на инициальном этапе биологической терапии, определены специфические комплексы параметров и отдельные критерии неблагоприятного прогноза ответа на терапию биологическими препаратами. Это позволило установить динамику ответа на лечение в различные сроки, с включением таких доменов, как качество жизни, клинические и функциональные параметры. При определении значимых переменных проекторов разнонаправленных ответов для каждого зарегистрированного в РФ биологического препарата при изучаемых нозологиях разработаны прогностические модели определения отношения шансов индивидуальных признаков случаев, указывающих на вероятность достижения индикаторных показателей относительно установленных целей и сроков контроля генно-инженерной биологической терапии. Ряд исследований был проведен в отдельных когортах с учетом коморбидного и мультиморбидного спектра состояний. Изучен и определен как «благополучный» профиль безопасности омализумаба при хронической спонтанной крапивнице у пациентов с сопутствующими активными онкологическими заболеваниями. Прямое сравнение эффективности и безопасности двух биоаналогов омализумаба при терапии хронической спонтанной крапивнице подтвердило идентичность двух препаратов, что позволяет использовать объединенные когорты пациентов в клинических исследованиях и облегчает выбор препарата в клинической практике. На примере 4-х пациентов с редким серьезным нежелательным явлением с симптомами тяжелой формы конъюнктивита и стойкого поражения кожи лица

при терапии дупилумабом тяжелой формы атопического дерматита показан хороший терапевтический эффект комбинированного применения дупилумаба и омализумаба, как по купированию побочных явлений, так и лечению основного заболевания.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Агломеративная кластеризация с последующим многофакторным анализом рутинных характеристик выделенных фенотипических кластеров способствовала формализации процессов выбора наиболее эффективного биологического препарата, отбору пациентов на генно-инженерную биологическую терапию, определению критериев прогноза и оптимальных сроков оценки ответа пациента, переключения на другой таргетный биологический препарат или иную системную терапию. Внедрение прогностических моделей отношении шансов индивидуальных признаков случаев позволяет в условиях реальной клинической практики осуществить индивидуальный подход к каждому пациенту и с большой степенью вероятности высокой эффективности определиться с выбором биологического препарата или назначить другую системную терапию. Более простым методом в рутинной клинической практике является на основе данных прогностических моделей отдельное использование пороговых значений численно измеримых показателей как предикторов ответа на биологическую терапию. Полученные в результате агломеративной кластеризации первичные типичные «портреты» пациентов кандидатов на генно-инженерную биологическую терапию эффективно используются клиницистами на первом этапе отбора на этот вид системной терапии и после дообследования позволяют сделать оптимальный выбор, соблюдая адекватный баланс между лечением, основанным на регуляторных документах и индивидуальным подходом к каждому случаю на основе точной медицины.

Результаты субисследований в отдельных когортах имеют практическое значение: наличие активных онкологических заболеваний не является противопоказанием для антиIgE-терапии хронической спонтанной

крапивницы, пациентам с нежелательными явлениями в форме тяжелого конъюнктивита и стойкого поражения кожи лица и шеи при терапии дупилумабом тяжелой формы атопического дерматита необходимо исключить сенсibilизацию к основным белкам дрожжевых грибов рода *Malassezia*.

Разработанная оригинальная автоматическая цифровая платформа, обладая расширенным мультифакториальным наполнением, может пополняться в зависимости от задач элементами машинного обучения, что способствует систематизации разрозненных данных и координации пациент-ориентированного ведения пациентов в условиях мультифакториальности независимо от клинического профиля пациентов.

Практическая значимость подтверждена патентом на изобретение «Устройство для диагностики температурной крапивницы» RU 2828774 C1 от 18.10.2024, и свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022664431 от 29.07.2022 «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию по профилю аллергия-иммунология».

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в комплексном клинко-иммунологическом подходе к ведению пациентов с тяжелыми аллергическими заболеваниями от первичного обследования в период инициации генноинженерной биологической терапии до динамической оценки эффективности лечения и принятия клинических решений. Научные результаты, полученные автором, достаточно полно представлены в его публикациях в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ, перечень Сеченовского Университета и индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus и PubMed. Научные работы соискателя дополняют фундаментальные знания о патофизиологии тяжелых аллергических патологий и способствуют оптимизации процессов проведения инновационной биологической таргетной терапии.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации докторской диссертации Фоминой Дарьи Сергеевны на тему «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней» внедрены в повседневную клиническую практику кабинета биологической терапии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы». Акт о внедрении результатов диссертационной работы Фоминой Дарьи Сергеевны в лечебный процесс профильных подразделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы» от 02 ноября 2024 года.

Материалы работы входят в рабочую программу для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), акт № 506 от 23.09.2024 г., и в программу школ врачей-аллергологов и иммунологов образовательного центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», акт от 02 ноября 2024 г.

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

Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», протокол № 01вн/0221 от 03 марта 2021 года.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Направление диссертационного исследования соответствует научной специальности 3.2.7. Иммунология и затрагивает следующие направления исследования согласно паспорту научной специальности: п.2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии», п.5 «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний», п.6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов», п.7 «Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий» и п.8 «Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы».

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

По результатам исследования автором опубликовано 37 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук; 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 6 иных публикаций по результатам исследования, 1 патент, 2 свидетельства о регистрации базы данных, 2 монографии.

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

- 1) Воронова, М.Ю. Опыт применения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице / М. Ю. Воронова, Д. С. Фомина, Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 6. – С. 18-23 [ВАК]

2) Фомина Д.С. Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип / Д. С. Фомина, М. С. Лебедкина, А. А. Чернов [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 8. – С. 552-557. – DOI 10.26442/20751753.2022.8.201908 [ВАК]

3) Фомина Д.С. Использование средств искусственного интеллекта для молекулярного анализа профилей сенсibilизации у больных атопическим дерматитом и бронхиальной астмой / Д. С. Фомина, М. С. Лебедкина, Е. А. Никитина [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 26-39. – DOI 10.17650/1726-9784-2024-23-3-26-39 [ВАК]

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Web of Science, Scopus, PubMed):

1) Зырянов С.К. Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы / С. К. Зырянов, С. Н. Авдеев, Д. А. Иванов [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 172-179. – DOI 10.26442/00403660.2020.12.200494. [Scopus]

2) Олисова О.Ю. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с уртикарными высыпаниями. Олисова О.Ю., Теплякова К.С., Смольяникова В.А., Кашаканова Н.М., Ершов А.В., Анджелова Д.В., Салугина С.О., Торгашина А.В., Фомина Д.С., Филатов А.В., Жарков Н.В., Ковалькова Е.В., Борзова Е.Ю // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 13-26. – DOI 10.17816/dv624237.[Scopus]

3) Фомина Д.С. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике / Д. С. Фомина, О. А. Мухина, М. С. Лебедкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 3. – С. 413-419. – DOI 10.26442/00403660.2022.03.201437. [Scopus]

4) Фомина Д.С. Оценка спектра сенсibilизации у пациентов с тяжёлым течением аллергических заболеваний методом ImmunoCAP ISAC / Д. С. Фомина, М.С. Лебедкина, Е.А. Никитина [и др.] // Российский

- аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 55-73. – DOI 10.36691/RJA15994. – EDN AANNAJ [Scopus]
- 5) Фомина Д.С. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России / Д. С. Фомина, Г. Л. Игнатова, Т. Г. Кабанова [и др.] // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 441-453. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-3-441-453 [Scopus]
- 6) Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Лещенко И.В., Мухина О.А., Шульженко Л.В. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России. Пульмонология. 2023;33(3):374-385. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385> [Scopus]
- 7) Buttgereit T. The Chronic Angioedema Registry (CARE): Rationale, Methods and Implementation / T. Buttgereit, F. Aulenbacher, A. Gutsche [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2024. – DOI 10.1111/cea.14527. [Scopus, PubMed]
- 8) Cherrez-Ojeda I Enhancing Angioedema Patient Care: Unveiling Underutilization and Barriers in the Implementation of Patient-Reported Outcome Measurements / I. Ch. Ojeda, M. Maurer, J. Bousquet [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2024. – Vol. 153, No. 2. – P. AB85. – DOI 10.1016/j.jaci.2023.11.283. [Scopus]
- 9) Cherrez-Ojeda I. Chronic urticaria patients are interested in apps to monitor their disease activity and control: A UCARE CURICT analysis / I. Cherrez-Ojeda, E. Vanegas, M. Felix [et al.] // Clinical and Translational Allergy. – 2021. – Vol. 11, No. 10. – P. e12089. – DOI 10.1002/clt2.12089. – EDN BRZHID [Scopus, PubMed, WoS]
- 10) Cherrez-Ojeda I. How are patients with chronic urticaria interested in using information and communication technologies to guide their healthcare? A UCARE study / I. Cherrez-Ojeda, E. Vanegas, M. Felix [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2021. – Vol. 14, No. 6. – P. 100542. – DOI 10.1016/j.waojou.2021.100542 [Scopus]

- 11) Cherrez-Ojeda I. Patient-Reported Outcome Measures in Atopic Dermatitis and Chronic Urticaria Are Underused in Clinical Practice/Cherrez-Ojeda I, Bousquet J, Giménez-Arnau A// *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* vol. 12,6 (2024): 1575-1583.e1. doi:10.1016/j.jaip.2024.03.050. [Scopus]
- 12) Fomina, Daria S Treatment of atopic dermatitis with upadacitinib: adcare single center experience./ Fomina DS, Mukhina OA, Mikhailova VI, et al// *Frontiers in medicine* vol. 11 1385720. 17 Apr. 2024, doi: 10.3389/fmed.2024.1385720 [PubMed]
- 13) Kocatürk E. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study / E. Kocatürk, M. Al-Ahmad, K. Krause [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2023. – Vol. 37, No. 2. – P. 356-364. – DOI 10.1111/jdv.18574 [Scopus, PubMed]
- 14) Kocatürk E., Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study / E. Kocatürk, M. Al-Ahmad, K. Krause [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. 10. – P. 3133-3144. – DOI 10.1111/all.14950. [Scopus]
- 15) Kocatürk E., The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria / E. Kocatürk, A. Salman, E. Comert-Ozer [et al.] // *Allergy*. – 2020. – DOI 10.1111/all.14687. – EDN HBBFOI [Scopus]
- 16) Kolkhir P. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE / P. Kolkhir, K. Krause, M. Sauer [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2021. – DOI 10.1016/j.jaip.2021.07.043. [Scopus]
- 17) Kovalkova E. Comorbid Inducible Urticaria Is Linked to Non-Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: CURE Insights / E. Kovalkova, D. Fomina, E. Borzova [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2024. – Vol. 12, No. 2. – P. 482-490.e1. – DOI 10.1016/j.jaip.2023.11.029. – EDN ZJVBNN [Scopus]
- 18) M. Bizjak Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study / M. Bizjak, M. Košnik, D. Dinevski [et al.] // *Allergy*. –

2021. – DOI 10.1111/all.15194 [Scopus]

19) Maurer M. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials / M. Maurer, L. F. Ensina, A. M. Gimenez-Arnau [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 403, No. 10422. – P. 147-159. – DOI 10.1016/s0140-6736(23)01684-7 [Scopus]

20) Maurer M. The usage, quality and relevance of information and communications technologies in patients with chronic urticaria: A UCARE study / M. Maurer, K. Weller, M. Magerl [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2020. – Vol. 13, No. 11. – P. 100475. – DOI 10.1016/j.waojou.2020.100475 [Scopus]

21) Pyatilova P Non-Skin Related Symptoms Are Common in Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to Active and Uncontrolled Disease: Results from the Chronic Urticaria Registry/ Pyatilova P, Hackler Y, Aulenbacher F, et al// *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* vol. 12,7 (2024): 1890-1899.e3. doi:10.1016/j.jaip.2024.04.027. [Scopus]

22) Reshef A. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus / A. Reshef, T. Buttgereit, S. D. Betschel [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2024. – DOI 10.1016/j.jaci.2024.03.024. – EDN BWVXWH [Scopus]

23) Trzeciak M. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe atopic dermatitis; consensus statements, insights and practices from CERTADE (Central/Eastern EU, Russia, Turkiye AD Experts) Delphi panel / M. Trzeciak, L. Rudnicka, P. Arenberger [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – DOI 10.3389/fmed.2024.1402493. – EDN PSUPRN [PubMed]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Авдеев С.Н. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России:

заключение совета экспертов / Емельянов А.В., Айсанов З.Р., Синопальников А.И., Фомина Д.С., и др. // Терапевтический архив. 2022. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-i-vozmozhnosti-dlya-povysheniya-diagnostiki-bronhialnoy-astmy-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-rossii> (дата обращения: 20.01.2025) [Scopus]

2) Сердотецкова, С. А. Возможность применения антилейкотриеновых препаратов в комплексном лечении вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы у взрослых / С. А. Сердотецкова, Д. С. Фомина // Практическая пульмонология. – 2019. – № 1. – С. 78-83 [ВАК]

3) Фомина, Д. С. Клиническая эффективность реслизумаба у отдельных групп пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Д. С. Фомина, Е. Н. Бобрикова, С. В. Федосенко // Практическая пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 75-83. [ВАК]

4) Фомина Д.С., Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры / Д. С. Фомина, С. А. Сердотецкова, М. К. Гаджиева, Л. С. Луценко // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 84-93 [ВАК]

5) Фомина Д.С., Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики / Д. С. Фомина, С. А. Сердотецкова, А. А. Чернов [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 8. – С. 654-661. – DOI 10.26442/20751753.2021.8.201115. [ВАК]

6) Фомина, Д. С. Вопросы фенотипирования бронхиальной астмы на фоне ожирения у детей / Д. С. Фомина // Фарматека. – 2015. – № 14(307). – С. 55-62. [ВАК]

Монографии:

1) Хроническая индуцируемая крапивница: монография / Д.С. Фомина, М.С. Лебедкина, Г.В. Андренова [и др.]; под редакцией Д.С. Фоминой. – Москва: ИД «АБВ-пресс», 2024. – 262 с. - ISBN 978-5-6051364-7-7

2) Респираторная Медицина: руководство в 5 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва: ПульмоМедиа, 2024. – Т. 4. – 547 с. ил. ISBN 978-5-6052509-1-3 (Т. 4)

Патенты:

1) Данилычев М.В. Устройство для диагностики температурной крапивницы / Данилычев М.В., Мансуров Г.К., Кершнер В.А. [и др.]//Патент на изобретение RU 2828774 С1, 18.10.2024. Заявка от 24.07.2024.

Базы данных:

1) Лысенко М.А. Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология/ Лысенко М.А., Фомина Д.С., Белевский А.С. [и др.]// Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022664431, 29.07.2022. Заявка № 2022662750 от 08.07.2024

2) Караулов А.В. Датасет для исследования молекулярных профилей Ige-реактивности и связи сенсibilизации к отдельным аллергенам с клиническими симптомами у пациентов с аллергией на кошку / Караулов А.В., Фомина Д. С., Рябова К. А. [и др.]//Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024625164, 14.11.2024. Заявка от 06.11.2024.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Опыт первого российского центра «ADCARE» / Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии (9 июня 2022 г., Москва, Россия);

2. «Музыкальная драматургия. Почему вектор распространенности аллергических и ревматических заболеваний имеет общую негативную направленность?» / IV Всероссийский Конгресс детских ревматологов с международным участием, (21 апреля 2022 г., Москва, Россия);

3. «Symptomatic dermographism» / GA2LEN Global Urticaria Forum (4 декабря 2024 г., Берлин, Германия);

4. «Современная классификация и диагностика изолированных ангиоотеков» / Междисциплинарные Вопросы Аллергологии и Иммунологии (23 февраля 2023 г., Астана, Казахстан);
5. «Реализация индивидуального плана ведения пациентов с сочетанной аллергопатологией» / Междисциплинарные Вопросы Аллергологии и Иммунологии (23 февраля 2023 г., Астана, Казахстан);
6. «Взгляд на эффективность терапии эозинофильной тяжелой бронхиальной астмы через призму предикторов на основе промежуточных результатов исследования BEST в РФ» / Первый Межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии (9 октября 2023 г., Москва, Россия);
7. «Эра биологической терапии в аллергологии и иммунологии» / Первый Межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии (9 октября 2023 г., Москва, Россия);
8. «Реализация индивидуального плана ведения пациентов с сочетанной аллергопатологией» / VII Международная научно-практическая конференция «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы» (21 сентября 2023 г., Алматы, Казахстан);
9. «Многообразие рецидивирующих ангиоотеков - ребус, который еще предстоит разгадать» / VII Международная научно-практическая конференция «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы» (22 сентября 2023 г., Алматы, Казахстан);
10. «Расширяем горизонты понимания патогенеза тяжелой бронхиальной астмы: роль TSLP» / VII Международная научно-практическая конференция «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы» (22 сентября 2023 г., Алматы, Казахстан);
11. «Анти IgE терапия в рутинной клинической практике. Все начиналось с Бронхиальной астмы» / VII Международная научно-практическая конференция «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы» (22 сентября 2023 г., Алматы, Казахстан);
12. «Изучение особенностей эозинофильного эндотипа тяжелой бронхиальной астмы – не теряет своей актуальности» / Первый

- межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием (10 октября 2024 г., Москва, Россия);
13. «Т2-мультиморбидный пациент и «treatable traits»: на какие характеристики заболеваний мы можем влиять?» / Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием (10 октября 2024 г., Москва, Россия);
14. «CRUSE – программа для РФ и русскоговорящих пациентов из стран СНГ»: на какие характеристики заболеваний мы можем влиять?» / Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием (10 октября 2024 г., Москва, Россия);
15. «Таргетная терапия атопического дерматита: достижение полного контроля в реальной клинической практике»: на какие характеристики заболеваний мы можем влиять?» / Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием (11 октября 2024 г., Москва, Россия);
16. «Современные подходы и новая классификация рецидивирующих ангиоотечков» / Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием (11 октября 2024 г., Москва, Россия);
17. «Результаты ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на ГИБТ с помощью цифровой платформы динамического наблюдения. Опыт референсного центра» / Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием (11 октября 2024 г., Москва, Россия);
18. «Современное представление о фенотипах хронической крапивницы» / Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы аллергологии и респираторной медицины» (14 сентября 2024 г., Москва, Россия);
19. «Бронхиальная астма: секретные данные о ремиссии» / 20-ый Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии (10 июня 2024 г., Москва, Россия);

20. «Определяющие факторы выбора и оценки эффективности ГИБП при ТБА» / Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии (29 ноября 2024 г., Москва, Россия);
21. «Таргетная терапия IgE ассоциированных заболеваний» / Международного конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC-2023 (23 ноября 2024 г., Москва, Россия);
22. «Коморбидность или мультиморбидность – всё ли мы знаем об этом?» / Международного конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC-2023 (23 ноября 2024 г., Москва, Россия);
23. «Особенности терапии ГИБП с учетом исследований реальной клинической практики» / Международного конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC-2023 (23 ноября 2024 г., Москва, Россия)
24. «Современные подходы к фенотипированию тяжелой бронхиальной астмы: о чем говорит GINA?» / XXV Цифровая Школа Московский Аллерголог-Иммунолог «Новости фундаментальной и клинической медицины в аллергологии и иммунологии» (9 ноября 2024 г., онлайн конференция);
25. «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной терапии тяжелых форм аллергических болезней» / XXV Цифровая Школа Московский Аллерголог-Иммунолог «Новости фундаментальной и клинической медицины в аллергологии и иммунологии» (9 ноября 2024 г., онлайн конференция);
26. «Актуальная версия GINA, новые подходы к фенотипированию ТБА» / XIII Цифровая школа «Московский аллерголог-иммунолог» «Сложные вопросы выбора стратегии терапии тяжелой бронхиальной астмы (22 июня 2024 г., онлайн конференция);
27. «Мультиморбидный пациент: Бронхиальная астма, атопический дерматит и ХПРС» / XIII Цифровая школа «Московский аллерголог-иммунолог» «Сложные вопросы выбора стратегии терапии тяжелой бронхиальной астмы (22 июня 2024 г., онлайн конференция);
28. «Терапия тяжелой бронхиальной астмы. Отвечаем на практические вопросы» / X Цифровая школа «Московский аллерголог-иммунолог», в

эфире «ГКБ №52 ДЗМ» на тему: «Иммунобиологическая терапия бронхиальной астмы: в вопросах и ответах» (9 декабря 2023 г., онлайн конференция);

29. «Продолжаем изучать эпидемиологию аллергических заболеваний в г. Москве» / XII Научно-практическая конференция «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям», (11 ноября 2023 г., онлайн конференция);

30. «Инновации в подходах к диагностике холодовой крапивницы. Перспективы в РФ» / XII Научно-практическая конференция «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям», (11 ноября 2023 г., онлайн конференция);

31. «Роль сенсibilизации к *malassezia* при кожных аллергических заболеваниях» / XII Научно-практическая конференция «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям», (11 ноября 2023 г., онлайн конференция);

32. «Молекулярная диагностика как дополнительный инструмент фенотипирования пациентов с тяжелым атопическим дерматитом» / XVIII Цифровая Школа «Московский аллерголог-иммунолог» «Неотвеченные вопросы системной терапии атопического дерматита по следам Skin Allergy Meeting (SAM 2023)» (29 июня 2023 г., онлайн конференция);

33. «Первый опыт применения тезепелумаба у взрослых пациентов с ТБА в рутинной клинической практике. Как мы отвечали на вопросы: кому? и когда?» / XI Конгрессе «Инновационные технологии в респираторной медицине» (25 октября 2024 г., Казахстан, Астана);

34. «Время реализовать подходы прецизионной медицины аллергологии и иммунологии» / IV-ом научно-практический конгресс аллергологов - клинических иммунологов с международным участием «Аллергические заболевания — вопросы для обсуждения» (23 октября 2024 г., Ташкент, Узбекистан);

35. «Достигаем самые амбициозные цели в лечении тяжелой астмы» / VIII Международной научно-практической конференции «Аллергология и

иммунология: достижения и перспективы» (19 сентября 2024 г., г. Алматы, Казахстан);

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (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.

Диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заключение принято на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 13 человек.

Результаты голосования: «за» – 13 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 9 от «14» ноября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
клинической иммунологии и аллергологии
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



М.С. Афанасьев