

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/171-2023

решение диссертационного совета от 16 октября 2023 года № 37

О присуждении Соболевой Виктории Александровне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей» в виде рукописи по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология, принята к защите 11 сентября 2023 года, протокол № 34/1, диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Соболева Виктория Александровна, 1994 года рождения, в 2018 году с отличием окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Педиатрия».

Во время подготовки диссертации Соболева Виктория Александровна работала в должности ассистента кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соболева Виктория Александровна работает в должности младшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова с 2020 года по настоящее время; в должности врача-педиатра, врача-аллерголога-иммунолога Акционерного общества «Группа компаний «МЕДСИ» Поликлиника в Котельниках с 2021 года по настоящее время; в должности ассистента кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2022 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

– доктор медицинских наук, доцент Кудрявцева Ася Валерьевна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, кафедра детских болезней, профессор кафедры

– член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, Свитич Оксана Анатольевна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева, профессор кафедры; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», директор.

Официальные оппоненты:

Зайцева Ольга Витальевна – Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

Ревякина Вера Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», отделение аллергологии и диетологии, заведующий отделением

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, доцентом Овсянниковым Дмитрием Юрьевичем, заведующим кафедрой педиатрии Медицинского института и доктором медицинских наук, профессором Татаурщиковой Натальей Станиславовной, заведующим кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института указала,

что диссертационная работа Соболевой Викторией Александровной на тему «Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по определению патогенетической роли функциональной активности факторов врожденного иммунитета – дефензинов, в развитии и прогрессировании заболевания на основе изучения особенностей экспрессии их генов при атопическом дерматите у детей разного возраста, при разных клинических формах заболевания и разных степенях тяжести течения, что имеет существенное научно-практическое значение для педиатрии и аллергологии и иммунологии и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. 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 Соболева Виктория Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.21 Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,1 печатных листа; в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus; 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (2 зарубежные конференции); 1 патент.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Кудрявцева, А.В. Исследование концентрации антимикробных пептидов в грудном молоке матерей детей с атопическим дерматитом / А.В. Кудрявцева, О.А. Свитич, В.А. Соболева, Е.П. Быстрицкая // **Вопросы практической педиатрии.** – 2022. – Т. 17. – № 6. – С. 106–111. [Scopus]
2. Свитич, О.А. Экспрессия гена HNP1 у детей с атопическим дерматитом / О.А. Свитич, В.А. Соболева, Н.Д. Абрамова, К.А. Гележе, А.В. Кудрявцева // **Вопросы практической педиатрии.** – 2022. – Т. 17. – № 6. – С. 31–36. [Scopus]
3. **Патент на изобретение № 2794207 С1**, Российская Федерация, МПК А61В 10/00, А61К 35/747, А61Р 17/00. Способ уменьшения клинических проявлений атопического дерматита у детей, находящихся на грудном вскармливании / Бунина Ю.А., Варданян А.А., Гзоян П.Д., Кудрявцева А.В., Свитич О.А., Соболева В.А.; патентообладатели: Бунина Ю.А., Варданян А.А., Гзоян П.Д., Кудрявцева А.В., Свитич О.А., Соболева В.А. – 2022112430, заявл. 06.05.2022, опубл. 12.04.2023, Бюл. № 11

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Дегтяревой Марины Васильевны; кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета; врача-дерматовенеролога отделения дерматовенерологии Детского реабилитационного центра РДКБ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Боткиной Александры Сергеевны.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области педиатрии и аллергологии и иммунологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами двух из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которые соответствуют профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Аллергология и иммунология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология: доктор медицинских наук, профессор Калюжин Олег Витальевич; доктор медицинских наук, профессор Афанасьев Станислав Степанович; доктор медицинских наук, профессор Шатохин Максим Николаевич, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.25, созданного при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Приказ ректора № 1202/Р от 05.10.2022г.).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Предложены факторы прогрессирующего течения атопического дерматита у детей и подростков с атопическим дерматитом, которые позволят определять детей в группу риска по развитию тяжелых форм заболевания.

Изложены критерии определения тяжести течения атопического дерматита, установлены диагностические маркеры развития лихеноидных форм заболевания при раннем дебюте болезни у детей и подростков.

Доказана необходимость оценки активности факторов врожденного иммунитета для определения прогноза течения заболевания, позволяющего предотвращать обострение болезни, что особенно важно у пациентов с тяжелым течением атопического дерматита. Также доказано восстановление активности факторов врожденного иммунитета в очаге воспаления под влиянием наружной противовоспалительной гормональной терапии, что позволяет контролировать течение заболевания.

Теоретическая значимость проведенного исследования обоснована тем, что раскрыто нарушение экспрессии генов антимикробных пептидов (дефензинов), играющее значимую роль в развитии атопического дерматита, с формированием тяжелых и прогрессирующих форм заболевания.

Изложены особенности экспрессии генов дефензинов, вносящие вклад в расширение представлений об иммунопатогенезе атопического дерматита. Полученные результаты позволяют расширить границы представления о роли наружной противовоспалительной терапии в купировании воспалительного процесса и повышения вероятности перехода заболевания в состояние ремиссии. Выявленные особенности экспрессии также позволяют прогнозировать течение заболевания, а также риски развития тяжелого течения и/или развития лихеноидных форм болезни.

Изучена способность факторов врожденного иммунитета (экспрессии генов дефензинов) восстанавливать свою активность в динамике на фоне наружного противовоспалительного гормонального лечения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработаны и внедрены** в практическое здравоохранение новые маркеры прогрессирующего течения атопического дерматита у детей и подростков.

В работе раскрыто значение в педиатрической практике методов изучения активности факторов врожденного иммунитета при различных формах и степени тяжести течения атопического дерматита.

В исследовании представлена способность генов дефензинов восстанавливать свою экспрессию на фоне применения монотерапии глюкокортикостероидами местного действия.

Определены перспективы применения данных исследования у детей с атопическим дерматитом.

Автором создана модель эффективного применения знаний по оптимизации диагностики и терапии прогрессирующего течения атопического дерматита, система практических рекомендаций по применению предложенного метода лечения.

Разработанные методы лечения внедрены в научную и клиническую деятельность Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Оценка достоверности результатов исследования

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате анализа клинических и лабораторных данных достаточного количества детей разного возраста с различными клиническими формами атопического дерматита, а также с разной степенью тяжести течения заболевания. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность

полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных анализу активности факторов врожденного иммунитета (экспрессии генов дефенсинов) у детей с атопическим дерматитом.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и методов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в представлении методов по оптимизации диагностики и ведению пациентов с прогрессирующим течением атопического дерматита.

Автор непосредственно участвовала на всех этапах выполнения работы: диссертант лично проводил анализ включенных в диссертационную работу 153 литературных источника – 37 отечественных и 116 зарубежных публикаций.

Диссертант осуществляла непосредственный набор пациентов в группы с получением информированного согласия для участия в диссертационном исследовании (основная группа представлена детьми и подростками, имеющими атопический дерматит разных клинических форм и степени тяжести, n=100; контрольная группа представлена детьми и подростками, не имеющими атопического дерматита и относящимися к I–IIa группам здоровья, n=20). При клиническом осмотре соответствие симптомов критериям J.M. Hanifin и G. Rajka. Оценка тяжести течения заболевания у участников основной группы проведено на основе бальной оценки по шкале SCORAD, выделение клинической формы – на основе классификации И.И. Балаболкина и В.Н. Гребенюка. Диссертант проводила опрос пациентов с АтД и их родителей, детальный сбор анамнеза жизни и заболевания. Автор лично набирал материал с исследуемых участков кожи, маркировал их необходимым

образом (зона очага атопического дерматита и зона визуально непораженной кожи) для последующей экспериментальной работы.

В условиях лаборатории проведено экспериментальное определение показателей экспрессии генов дефензинов HBD1, 2, 3 и нейтрофильного пептида HNP-1 в образцах соскобов клеток кожи с использованием метода экстракции РНК и последующим проведением полимеразной цепной реакции. Автором проанализированы клинические данные всех участников исследования, а также результаты исследования экспрессии генов антимикробных пептидов в условиях лаборатории с определением экспрессии генов дефензинов, методично проведен статистически анализ полученных результатов, которые были доложены на научно-практических конференциях, внедрены в практику разработанные рекомендации, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Соболева Виктория Александровна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 16 октября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи по определению особенностей

активности факторов врожденного иммунитета при прогрессирующем течении атопического дерматита и выделением диагностических маркеров тяжелого течения и развития лихеноидной формы атопического дерматита, что имеет важное научно-практическое значение для педиатрии и аллергологии и иммунологии.

Присудить Соболевой Виктории Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 21 человека, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (4 доктора наук по специальности 3.1.21. Педиатрия и 3 доктора наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология), из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 21, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

«18» октября 2023 года



Геппе Наталья Анатольевна

Чебышева Светлана Николаевна