

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д 208.115.01 НА БАЗЕ ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК.

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 23.12.2015 г. №7

О присуждении: Жиловой Марьянне Борисовне, гражданке РФ, ученой
степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, принята к защите «23» сентября 2015 г. протокол № 8 Диссертационным советом Д 208.115.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6. Приказ Минобрнауки России от 11.04.2012 г. №105/НК).

Соискатель Жилова Марьянна Борисовна, 1971 года рождения, в 1995 году окончила медицинский факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кабардино-Балкарский государственный университет». В 2000 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изучение состояния гистоновых белков у больных тяжелыми формами псориаза и разработка метода лечения с использованием системного ретиноида ацитретина» в диссертационном совете, созданном на

базе ГУ «ЦНИКВИ» Минздрава России, в настоящее время работает заведующей отделением физиотерапии в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

В период подготовки докторской диссертации Жилова М.Б. являлась соискателем ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с 2010 года.

Диссертация выполнена в отделении клинической дерматологии и отделении физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – Кубанов Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

1. Бакулев Андрей Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовского ГМУ им. И.Разумовского» Минздрава России.
2. Охлопков Виталий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.
3. Хайрутдинов Владислав Ринатович - доктор медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Ведущая организация - ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, город Москва, в своем положительном заключении, подписанном Кочергиным Николаем Гавриловичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, и утвержденным проректором по научной деятельности ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, доктором медицинских наук,

профессором Шевченко С.Б., указала, что по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Жиловой М.Б. соответствует требованиям Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, и может быть рекомендована к публичной защите по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Соискатель имеет 36 опубликованных работ, из них по теме диссертации - 15 научных работ, 11- в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций общим объемом 10 печатных листов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Жилова М.Б. Клинические и молекулярно-генетические исследования эффективности и безопасности применения ультрафиолетового излучения в терапии больных псориазом / М.Б. Жилова, А.А. Кубанов, И.Н. Лесная // Вестник дерматологии и венерологии.- 2010.-№4.-С.46-51.
2. Кубанов А.А. К вопросу о потенциальных рисках канцерогенности фототерапии у больных псориазом. А.А.Кубанов, М.Б. Жилова // Вестник дерматологии и венерологии.- 2014. -№ 5.- С. 60-67.
3. Жилова М.Б., Кубанов А.А. Молекулярные маркеры риска развития злокачественных новообразований кожи у больных псориазом, получающих фототерапию / М.Б. Жилова, А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии.- 2014.- № 6. - С. 62-68.
4. Жилова М.Б. Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом М.Б. Жилова, В.А. Волнухин, А.С. Дворников // Вестник дерматологии и венерологии.- 2014.- № 6. - С.114-120.

На автореферат поступили отзывы:

от доктора медицинских наук, профессора Зиганшина О.Р., заведующего кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

от доктора медицинских наук, профессора, Абдрахманова Р.М., зав. кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

от доктора медицинских наук, профессора Криницыной Ю.М., зав. курсом дерматовенерологии кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный университет» Минздрава России.

В полученных отзывах отмечается актуальность темы исследования, высокий уровень научной новизны и практической значимости результатов. Отмечается, что диссертация Жиловой М.Б. является законченной научно-квалификационной работой, критических замечаний нет. Установлено соответствие содержания работы специальности «кожные и венерические болезни» и требованиям положения ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается соответствием требованиям п. 22 и 24 Положения « О порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., наличием научных работ по теме диссертационной работы за последние 5 лет.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны критерии безопасности многокурсовой фототерапии больных псориазом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Диссертантом доказано сохранение выраженного клинического ответа (Δ PASI $\geq 75\%$) у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при проведении многократных курсов ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой фототерапии.

Доказано, что частота развития ближайшего побочного эффекта фототерапии – эритемы при проведении ПУВА-терапии, узкополосной (311 нм) фототерапии не различалась, составляя 24,2% и 19,6% соответственно, $p > 0,05$. На основании сравнительного анализа интенсивности эритемы и сроков ее регресса установлена более выраженная фототоксичность ПУВА-терапии по сравнению с узкополосной (311 нм) фототерапией. Диссертантом установлено, что у больных среднетяжелыми формами псориаза, ранее получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, возможна ротация на более безопасный метод узкополосной фототерапии с сохранением высокой терапевтической эффективности.

Диссертантом установлено достоверное увеличение частоты развития симптомов хронического фотоповреждения кожи (лентиго, диффузной необратимой гиперпигментации, ретикулярного себорейного кератоза, актинического эластоза, крапчатой пигментации) в зависимости от количества ранее проведенных процедур фототерапии. Доказана ключевая роль ПУВА-терапии в развитии симптомов хронического фотоповреждения кожи.

Диссертантом определены факторы риска развития отдаленных побочных эффектов многокурсовой фототерапии:

- Проведение более 200 процедур ПУВА-терапии
- Кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии более 1100 Дж/см².

Диссертантом установлено, что у больных псориазом и здоровых лиц частоты распределения полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации ДНК (35931A>C гена *XPD*; 32724C>A, 32864T>C, 32828C>G,; 27945T>C, 28095G>A гена *XPF*; 19007T>C гена *ERCC1* и 28152G>A гена *XRCC1*), генотипов *CC* и *AC* гена *XPC* в позиции 33343, генотипов *CC* и *AC* гена *XPC* в позиции 33350 статистически значимо не различались.

Диссертантом доказано статистически значимое преобладание генотипа *TT* гена *XPC* в позиции 33343 и генотипа *AA* гена *XPC* в позиции 33350 у больных псориазом.

Диссертантом доказано, что ПУВА-терапия и узкополосная (311 нм) фототерапия не приводят к развитию в коже больных мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPF*, *XPB*, *XRCC1*, *ERCC1*) как при однокурсовом, так и при многокурсовом применении.

Диссертантом установлены полиморфизмы генов, ассоциированные с повышенным риском развития меланомы кожи у больных псориазом: генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931, и генотип *TC* гена *XPF* в позиции 27945.

Диссертантом выявлены полиморфизмы генов эксцизионной репарации ДНК, ассоциированные с риском развития УФ-индуцированной эритемы у больных псориазом: генотип *TT* гена в позиции 27945 ассоциирован с повышенным риском, генотип *CC* гена *XPF* в позиции 27945 с низким риском эритемы. Была установлена ассоциация генотипа *GG* гена *XRCC1* 28152 с развитием диффузной необратимой гиперпигментации. Диссертантом разработаны критерии безопасности многокурсового применения методов фототерапии:

- проведение не более 200 процедур ПУВА-терапии

- кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии не должна превышать 1100 Дж/см².

- отсутствие признаков хронического фотоповреждения кожи (лентиго, актинического эластоза, себорейного ретикулярного кератоза, диффузной необратимой гиперпигментации, крапчатой пигментации кожи):

 - наличие генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированного с низким риском развития эритемы при фототерапии.

 - наличие генотипов *AA* и *AC* гена *XPB* в позиции 35931 и генотипов *TT* и *CC* гена *XPF* в позиции 27945, не ассоциированных с повышенным риском развития злокачественной меланомы кожи.

Значение для практики полученных результатов исследования подтверждается тем, что на основании изучения клинико-анамнестических данных и результатов молекулярно-генетических исследований разработаны

критерии безопасности проведения многокурсовой фототерапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

Разработанные критерии безопасности проведения многокурсовой фототерапии больных псориазом в клиническую практику консультативно-диагностического центра, отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер», г. Омск; ГБУЗ КО «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер».

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе в системе дополнительного послевузовского образования по дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, на кафедрах дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теоретические положения, изложенные в диссертации согласуются с полученными данными, идея исследования базируется на выявлении факторов риска отдаленных побочных эффектов и злокачественных новообразований кожи у больных псориазом, получающих многокурсовое лечение методами фототерапии и разработке критериев безопасности применения многокурсового применения фототерапии. Достаточный объем клинического материала, высокий методический уровень работы, современные методы исследований, применение статистической обработки данных дают основание считать научные положения и выводы достоверными и обоснованными.

Личный вклад соискателя состоит в анализе данных российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, подготовке обзора литературы по теме исследования; разработке дизайна исследования, определения критериев включения пациентов, самостоятельном лечении 147 больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Диссертантом самостоятельно проанализированы, систематизированы и статистически обработаны результаты исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Автореферат отражает основные положения диссертации. Таким образом, диссертационная работа Жиловой М.Б. «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора А.А. Кубанова, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема, заключающаяся в разработке критериев безопасности проведения многокурсовой фототерапии больных псориазом. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют важное значение для дерматовенерологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Жиловой М.Б. соответствует требованиям Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 23.12.2015 года диссертационный совет принял решение присудить Жиловой Марьянне Борисовне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них докторов медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни 16; участвовавших в заседании, из 25

ВХОДЯЩИХ, В СОСТАВ СОВЕТА, ПРОГОЛОСОВАЛИ: ЗА -17, ПРОТИВ - нет,
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ БЮЛЛЕТЕНЕЙ нет.

Председатель диссертационного совета

Д.М.Н.



Фриго Н.В.

Ученый секретарь

диссертационного совета

К.М.Н.



Карамова А.Э.

23.12.2015