

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.001.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 12 мая 2022 года № 287

О присуждении Бирюковой Анастасии Александровне, гражданке РФ,
ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация **«КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА,
ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЦИТОКИНОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ
НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ»** по специальности 14.03.09 —
«Клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 17 февраля 2022
года, протокол № 286 диссертационным советом Д 001.001.01 на базе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
(НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул.
Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа Минобрнауки
России № 714 от 02.11.2012 года.

Соискатель Бирюкова Анастасия Александровна, 30 июня 1987 года
рождения, окончила в 2010 году ГБОУ ВПО Новосибирский государственный
медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию с присвоением квалификации «Врач» по
специальности «Лечебное дело». В 2010-2012 гг. проходила обучение в
ординатуре ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России по специальности
«Офтальмология». С 2011 по 2014 гг. работала врачом-офтальмологом в

отделении офтальмологии МБУЗ ГKB №1. С 2014 года по настоящее время работает в должности офтальмохирурга в ФGAУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова.

В 2021 году закончила обучение в аспирантуре ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ)» по специальности «Клиническая иммунология, аллергология» (заочная форма).

Диссертация выполнена в лаборатория клинической иммунофармакологии НИИФКИ.

Научный руководитель — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ НИИФКИ Ширинский Иван Валерьевич.

Официальные оппоненты:

1. **Дроздова Елена Александровна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2. **Обухова Ольга Олеговна** - доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной и Трансляционной Медицины» дали положительные отзывы.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) в своем положительном отзыве, составленном и подписанном научным руководителем, главным научным сотрудником ИИФ УрО РАН, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Черешневым В.А. и главным научным сотрудником лаборатории

иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН доктором медицинских наук, профессором Черешневой М.В., и утвержденным директором ИИФ УрО РАН, доктором физико-математических наук, профессором, Соловьевой Ольгой Эдуардовной, указало, что диссертационная работа Бирюковой Анастасии Александровны является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований, решены задачи, важные для клинической иммунологии, а именно, показано, что дополнительное назначение симвастатина к стандартному лечению больных неинфекционным увеитом приводит к повышению частоты ответа на лечение до 96% случаев к концу 8 недели, против 44% у больных, получавших лечение только глюкокортикостероидами, снижению внутриглазного воспаления и улучшению остроты зрения. Впервые установлено, что добавление симвастатина способствует более быстрому наступлению клинического эффекта, начало которого регистрируется уже на четвертой неделе лечения у 92% пациентов, а в контрольной группе - у 16 % больных. Впервые показано, что комбинированная терапия увеита с применением симвастатина оказывает стероид-сберегающий эффект. Впервые выявлено, что у больных неинфекционным увеитом содержание IL-6 и IL-8 в слезной жидкости независимо ассоциировано с продолжительностью болезни и не связано с активностью воспаления. Впервые показано, что терапия увеита не влияет на уровень IL-6, IL-8, IL-10 в слезе и IL-6, IL-18, TNF α в сыворотке периферической крови.

Принципиальных замечаний нет, но есть замечания оформительского плана: пропущенные знаки препинания, единичные опечатки.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции от 01.10.2018 г. с изменениями от 11.09.21 г, № 335), а ее автор достоин присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, из них 2 статьи в иностранных журналах, индексируемых в Web of Science.

1. Biryukova A.A., Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy and Safety of Simvastatin in Uveitis Associated with HLAB27 and/or Rheumatic Diseases: A Randomized, Open-Label Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:497.
2. Shirinsky I.V., Biryukova A.A., Shirinsky V.S. Simvastatin as an Adjunct to Conventional Therapy of Non-infectious Uveitis: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Curr Eye Res.* 2017 Dec;42(12):1713-1718.
3. Бирюкова А.А., Ширинский И.В., Ширинский В.С. Опыт применения статинов при неинфекционном увеите. Тезисы XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2019. — 243 с.
4. Бирюкова А.А., Ширинский И.В. Использование статинов для лечения неинфекционного увеита., *Российский иммунологический журнал*, 2019, том 13(22), №2-3
5. Biryukova A.A., Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy and safety of simvastatin in uveitis associated with rheumatic diseases: a randomized, open-label study. *Annals of the 2nd Global Ophthalmology Summit* 2019.
6. Shirinsky I.V., Biryukova A.A., Kalinovskaya N.Y., Shirinsky V.S. Tear cytokines as potential biomarkers in non-infectious uveitis: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Aug;258(8):1813-1819.

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в оригинальных статьях в рецензируемых изданиях. Основные экспериментальные результаты получены при непосредственном участии

автора, статистическая обработка результатов выполнена автором лично. Представление результатов в виде публикаций выполнены соискателем лично.

На автореферат поступило 3 отзыва:

1. заведующего кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии **Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**, доктора медицинских наук, профессора **Самсоновой Елены Николаевны**;

2. заведующей лабораторией молекулярных механизмов старения **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»**, доктора биологических наук, профессора **Колосовой Наталии Гориславовны**;

3. доцента кафедры офтальмологии **Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**, доктора медицинских наук **Гусаревич Ольги Геннадьевны**.

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень, адекватный подход к достижению поставленной цели. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов России, осуществляющих комплексное решение фундаментальных и

практических проблем современной иммунологии. Указанное направление отражено в многочисленных публикациях научных сотрудников.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора **Дроздовой Елены Александровны** - обосновывается ее работами, посвященными изучению механизмов патогенеза и патогенетической терапии неинфекционных увеитов.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук **Обуховой Ольги Олеговны**, обосновывается ее работами, посвященными изучению цитокинов при различных заболеваниях, в том числе и аутоиммунных.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что добавление симвастатина к стандартной терапии аутоиммунного увеита способствует увеличению количества пациентов, ответивших на лечение и приводит к снижению выраженности воспаления в передней камере глаза, а также повышению остроты зрения, не вызывая серьезных нежелательных событий.

Доказано, что у больных с неспецифическим увеитом в слезной жидкости по сравнению со здоровыми людьми регистрируется пятикратное повышение концентрации IL-10, семикратное - IL-6. TNF α и IFN- γ не определяются, содержание IL-8 не изменено.

Доказано, что содержание IL-6, IL-8, IL-10 в слезной жидкости больных неспецифическим увеитом не связано с выраженностью воспаления в передней камере глаза и демографическими показателями. Тем не менее концентрации IL-6 и IL-8 сопряжены с продолжительностью болезни.

Доказано, что в динамике лечения больных увеитом изменения содержания цитокинов в слезе не коррелируют с изменениями клинических параметров воспаления, информативность потенциального предиктора ответа на лечение IL-10 слезы оказалась низкой по результатам ROC-анализа.

Установлено, что содержание циркулирующих в периферической крови IL-6, IL-18 и TNF- α у больных неинфекционным увеитом не связано с

выраженностью воспаления, не изменяется при лечении и не является предиктором ответа на терапию, что свидетельствует о преимущественно локальном характере воспаления при неинфекционном увеите.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

полученные данные расширяют представления о действии ингибиторов ГМГ КоА редуктазы (статинов), которые, помимо липидкорректирующего действия, при аутоиммунном увеите оказывают противовоспалительные эффекты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучаемые цитокины слезной жидкости являются недостаточно информативными биомаркерами воспаления и ответа на лечение.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Предложена методика лечения пациентов с неинфекционным увеитом, включающая добавление симвастатина к стандартной противовоспалительной терапии, которая позволяет повысить эффективность лечебных мероприятий.

Доказано, что использование комбинированной терапии приводит к уменьшению активности местного воспалительного процесса и значительному улучшению функциональных показателей, по сравнению с данными контрольной группы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании и с использованием сертифицированных реагентов, работа выполнена на высоком методическом уровне, достаточна по объему материала. Теория построена на доказанных и проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Идеи базируются на обобщении литературных данных, а также анализе результатов, полученных на репрезентативном количестве наблюдений. Достоверность результатов определяется методически правильно построенным ходом исследования, использованием современных и

адекватных методик сбора и статистической обработки исходной информации. Выводы соответствуют поставленным задачам, основаны на фактических данных, вытекают из сути работы и отражают ее содержание.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении исходных данных и экспериментальной работе. Автором был проведен анализ имеющейся научной информации по теме исследования. Экспериментальная работа выполнена при непосредственном участии автора. Статистическая обработка и интерпретация экспериментальных данных проведена автором лично. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, сформулированы автором. Подготовка основных публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при непосредственном его участии.

Диссертационная работа Бирюковой Анастасии Александровны «Клиническая эффективность симвастатина, его влияние на цитокиновые биомаркеры у больных неинфекционным увеитом» по актуальности избранной темы, методическому уровню, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018г. с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 11.09.21 г. № 335).

В ходе защиты диссертации членом диссертационного совета д.м.н. Коненковым В.И. был высказан ряд критических замечаний к диссертационной работе Бирюковой А.А., касающихся подбора пациентов в исследование и формирования групп с учетом коморбидности заболеваний у обследованных пациентов. Соискатель Бирюкова А.А. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию, удовлетворившую членов диссертационного совета.

На заседании 12 мая 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Бирюковой А.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Заседание диссертационного совета Д 001.001.01 проходило в очном режиме с присутствием – 16 человек из 20 человек, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по профилю рассматриваемой работы, по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология», участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени - 13, против присуждения учёной степени - 3, воздержались – 0.

Председатель диссертационного
совета Д 001.001.01
акад. РАН, проф., д-р мед.наук



Козлов Владимир
Александрович

ученый секретарь диссертационного
совета Д 001.001.01
канд. биол. наук



Облеухова Ирина
Александровна

12 мая 2022 года.

Личную подпись
заверяю
Ученый секретарь НИИОКИ
« 16 » 05 20 22г.

В.А. Керимов

И.А. Облеухова

