

Министерство здравоохранения
Свердловской области

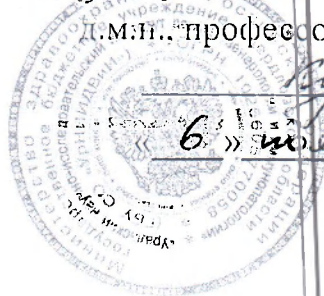
УРАЛЬСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И ИММУНОПАТОЛОГИИ
(ГБУ СО «УрНИИДВиИ»)

620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8
Тел.: (343) 218-33-71, 218-95-70
Факс: (343) 218-33-71
n.kungurov@gmail.com

от 06.11.18 № 787

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ГБУ СО «УрНИИДВиИ»,
д.м.н., профессор Н.В. Кунгуров



2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

На диссертацию Мальченко Екатерины Евгеньевны
на тему «Исследование ассоциации ряда генетических маркеров
с псориазом и экземой», выполненную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности: 14.01.10 - кожные и венерические болезни

Актуальность темы выполненной работы, ее связь с планом медицинских отраслей работы

Диссертационная работа Мальченко Е.Е. посвящена исследованию ассоциации ряда генетических маркеров с псориазом и экземой. Актуальность избранной темы не вызывает сомнений и обусловлена неуклонным ростом численности больных с хроническими дерматозами, в том числе с экземой и псориазом. Известно, что экзема развивается в результате комплексного воздействия эндогенных и экзогенных факторов, при этом отменяют полигенное мультифакториальное наследование с выраженной экспрессивностью и пенетрантностью генов. Патогенез псориаза связан с аномальной кератинизацией, эпидермальной пролиферацией, активацией иммунной системы и наследственным фактором.

Тем не менее, несмотря на длительную историю изучения псориаза и экземы, вопросы этиологии и патогенеза данных хронических дерматозов окончательно не выяснены. В частности, требует детализации роль белка

филагрина (FLG) в механизмах нарушений процессов кератинизации и в формировании недостаточности барьерной функции кожи.

Филаггрин образуется в ходе окончательной дифференцировки клеток зернистого слоя эпидермиса и является ключевым белком, участвующим в осуществлении его барьерной функции, направленной не только на предотвращение потери кожей воды, но и на естественную защиту от ирритантов, аллергенов и инфекционных агентов.

Проведенный диссертантом анализ литературных данных (152 источника) убедительно демонстрирует, что в современной литературе имеются сведения о наличии определенных мутаций в гене белка филагрина у больных псориазом и экземой среди китайского населения, у жителей Великобритании, Дании и ряда других стран мира. При этом целый ряд исследований иллюстрируют различия в популяционной генетике филагрина между Европой и Азией.

Таким образом, изучение мутаций гена филагрина у больных с такими хроническими дерматозами, как экзема и псориаз, а также определение возможных клинико-лабораторных параллелей с целью оптимизации тактики лечебно-диагностических мероприятий у данной категории пациентов является актуальным.

Диссертационная работа Мальченко Е.Е. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 012014611914.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Диссертантом получены новые данные по частоте встречаемости двух мутаций в гене филагрина (R501X и 2282del4) среди пациентов с псориазом и экземой. Определено, что мутация 2282del4 в гене филагрина ассоциирована с развитием экземы; установлено, что развитие псориаза и экземы связано с полиморфизмом rs1800795 гена IL6 у пациентов, проживающих на территории Западной Сибири.

Впервые была проведена сравнительная характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих мутацию 2282del4 в гене филаггрина, в результате чего выявлены клинические особенности течения псориаза и экземы, указывающие на возможное наличие у них делеции 2282del4.

В то же время, не менее важно и то, что диссертантом доказано отсутствие ассоциации делеции в локусе генов LCE3B/LCE3C, делеции гена GSTT1, делеции гена GSTM1, полиморфизма 49 A/G (rs 231775) гена CTLA4, полиморфизма -511 (rs16944) гена IL1b и полиморфизма rs731236 гена VDR с развитием псориаза и экземы.

Впервые в российской популяции был описан семейный случай мутации в гене филаггрина 2282del4 при экземе, на примере которого показана необходимость внедрения клинико-генеалогического метода в дерматологическую практику, что позволит не только выявлять носителей мутаций и полиморфизмов, но и, в случае планирования семьи, на основании анализа заболеваемости членов семьи II, III и IV колена определить вероятность рождения ребенка с мутацией в гене FLG, что важно для профилактики формирования патологического фенотипа, а также разработки тактики эффективного лечения.

Таким образом, полученный в ходе выполнения диссертационной работы новый фактический материал, касающийся мутаций в гене FLG R501X и 2282del4, а также полиморфизма rs1800795 гена IL6, делеции генов LCE3B/LCE3C, делеции гена GSTT1, делеции гена GSTM1, полиморфизма 49 A/G (rs 231775) гена CTLA4, полиморфизма 511 (rs16944) гена IL1b и полиморфизма rs731236 гена VDR при псориазе и экземе, способствует пониманию особенностей клинического течения этих дерматозов и является важным для теоретической и практической дерматологии.

Анализ ассоциации мутаций и полиморфизмов с развитием псориаза и экземы является основанием для разработки комплекса профилактических мероприятий, что является основной задачей предиктивной медицины. Полученные диссертанткой данные о стойкой положительной динамике кожного

процесса (снижение среднего значения баллов индекса PASI и EASI, баллов визуальной аналоговой шкалы и эппендорфского опросника) при регулярном использовании эмолентов у пациентов с псориазом и экземой, доказывают целесообразность включения средств данной группы в комплексную терапию данных заболеваний, что имеет высокую практическую значимость.

Достоверность данных, полученных в ходе выполнения диссертационной работы, обеспечена достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, формированием контрольных групп пациентов, использованием адекватных методов исследования, а также применением компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Таким образом, полученные автором результаты убедительно демонстрируют новизну и обоснованность сформулированных выводов и практических рекомендаций по использованию результатов исследования.

Обоснованность научных положений и выводов

В своей работе автор корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Изучены и проанализированы достижения и теоретические положения других авторов по вопросам клинического течения псориаза и экземы, а также диагностики генетических дефектов, что подтверждается глубоким изучением отечественной и зарубежной литературы. Получено объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, определена цель, задачи и методы исследования.

На основании результатов проведенного исследования с применением современных методов диагностики была установлена и сопоставлена по группам частота мутаций в гене филагтрина и генетических полиморфизмов, определены клинические признаки наличия генетических дефектов у больных псориазом и экземой. Результаты диссертационного исследования основаны на достаточном количестве материала для получения достоверных результатов и выводов. Выводы и научные положения, полученные в результате исследования 391 человек (191 больной псориазом и экземой, 200 человек – группа сравнения), корректны и аргументированы.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования соответствует паспорту специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни (медицинские науки), а именно пункту 1 – «Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передаваемых половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни)»; пункту 3 – «Современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем» и пункту 5 – «Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диспансерные методы работы с кожными и венерическими больными».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Научная и практическая ценность результатов данной работы заключается в том, определена роль и частота носительства мутации 2282del4 гена FLG и полиморфизма rs1800795 гена IL6 у больных с экземой и псориазом.

Определены типичные характеристики клинического течения псориаза и экземы у пациентов с мутациями в гене FLG 2282del4.

Обоснована и доказана клиническая эффективность регулярного использования эмолентов у пациентов с мутацией в гене филагтрина и/или генетическим полиморфизмом при псориазе и экземе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Совокупность полученных результатов диссертационного исследования демонстрирует, что у пациентов с экземой и псориазом, указывающих на наличие наследственной отягощенности по заболеванию, а также имеющих

характерные клинические особенности течения дерматоза, определенные в настоящей работе, высока вероятность наличия генетических дефектов (мутаций в гене филаггрина и/или генетических полиморфизмов), что может служить основанием для проведения клинико-генетического исследования.

Результаты оценки генетических параметров могут использоваться как в амбулаторных ЛПУ, так и в дерматологических стационарах. Полученные данные используются в процессе обучения студентов, ординаторов и врачей на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. На некоторые возникшие вопросы диссертантом были даны адекватные ответы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

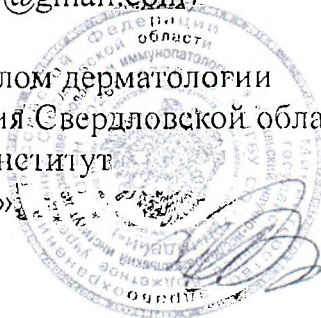
Диссертация Мальченко Екатерины Евгеньевны на тему «Исследование ассоциации ряда генетических маркеров с псориазом и экземой», выполненная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.10 - кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи - оптимизация диагностики, терапии и профилактики псориаза и экземы.

Диссертационная работа Мальченко Е.Е. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, ред. от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, может быть рекомендована к публичной защите на заседании Диссертационного совета Д 208.062.06 при ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России по специальности: 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого Совета ГБУ СО «УрНИИДВиИ» «6» ноября 2018 г., протокол № 14.

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8, тел.: 8 (343) 218-33-71, e-mail: n.kungurov@gmail.com)

Заведующий научным клиническим отделом дерматологии государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
доктор медицинских наук, профессор



М.М. Кохан

Подпись д. м. н., профессора Кохан М.М. заверяю,
начальник отдела кадров ГБУ СО «УрНИИДВиИ»



И.С. Петрунина