

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Лысенко Ольги Васильевны на диссертацию Мальченко Екатерины
Евгеньевны «Исследование ассоциации ряда генетических маркеров с
псориазом и экземой», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и
венерические болезни**

Актуальность избранной темы. В настоящее время экзема и псориаз остаются одними из самых распространенных хронических заболеваний кожи. При этом, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза этих дерматозов, не до конца выясненными остаются вопросы нарушения при них процессов кератинизации кожи. В частности, требует детализации роль филаггрина в механизмах нарушений в процессах кератинизации и в формировании недостаточности барьерной функции кожи.

В последнее время доказано, что важную роль в патогенезе таких заболеваний, как ихтиоз и атопический дерматит играют различия внутри генов комплекса эпидермальной дифференцировки. Кроме того, анализ сцепления предположил, что вариации внутри этого комплекса могут предрасполагать к псориазу. Белок, который впоследствии был назван филаггрином, идентифицирован в 1977 году. Образуясь в ходе окончательной дифференцировки клеток зернистого слоя, филаггрин участвует в дифференцировке клеток эпидермиса. Поэтому в настоящее время данному белку отводят ключевую роль в процессах кератинизации эпидермиса и образовании прочного, эластичного защитного рогового слоя, предотвращая не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов.

По данным зарубежных авторов, мутации в гене филаггрина выявляются у больных псориазом жителей Азии, а также описаны у больных экземой и атопическим дерматитом в Дании и Великобритании, причем распространенность некоторых мутаций достигает 9 % населения Европы. При этом, мутации в гене филаггрина, выявляемые среди европейского населения, редко встречаются у жителей Азии.

Таким образом, наличие мутаций в гене филаггрина может стать одной из причин развития часто встречающихся и тяжело протекающих хронических дерматозов, а исследование мутаций этого гена с проведением клинко-лабораторных параллелей способствовать оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

В диссертационной работе Мальченко Е.Е. дан анализ влияния мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина и генетических полиморфизмов на развитие и клиническое течение псориаза и экземы. Это позволяет обосновать возможность применения клинко-генеалогического метода (в особенности молекулярно-генетическую часть) в дерматологической практике для прогнозирования возможного развития и течения заболевания, а так же предложить необходимые меры профилактики этих дерматозов. В связи с этим, важность и своевременность данной работы не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11- 2011, ее структура отвечает классическим требованиям и включает введение, обзор литературы по изучаемому вопросу, главы «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративного материала и приложение. Список цитируемой литературы состоит из 152 источников, из них 91 иностранных. Таблицы (82) и рисунки (31) в должной мере иллюстрируют представленные данные.

Все положения и выводы основаны на фактах, полученных лично автором. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 4 из них в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследования.

Результаты исследования апробированы, широко представлены на научно-практических конференциях разного уровня.

Таким образом, обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Мальченко Е.Е., сомнений не

вызывают.

Достоверность и новизна полученных автором результатов, выводов и рекомендаций. Достаточное количество наблюдений (191 человек), современные методы диагностики, корректные подходы к формированию групп и статистической обработке результатов позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Все положения убедительно документированы таблицами и рисунками. Выводы и практические рекомендации конкретны и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

В диссертационной работе Мальченко Е.Е., несомненно, полученные данные отражают новизну исследования. Определено, что мутация 2282del4 в гене филаггрина ассоциирована с развитием экземы; что развитие псориаза и экземы связано с полиморфизмом rs1800795 гена IL6 у пациентов, участвующих в исследовании.

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

Впервые в российской популяции был описан семейный случай мутации в гене филаггрина 2282del4 при экземе.

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.

Таким образом, достоверность и научная новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Мальченко Е.Е., сомнений не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Значимость полученных автором результатов исследования заключается в том, что в ходе проведенной работы получены новые знания, расширяющие современные представления о некоторых моментах патогенеза и связанных с ними особенностей клинического течения псориаза и экземы. В частности,

клинико-генеалогический метод, позволяет разработать необходимый комплекс лечебно-профилактических мероприятий, что представляет собой практическую ценность. Работой обоснована необходимость регулярного использования пациентами эмолентов в комплексной терапии псориаза и экземы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Совокупность полученных результатов исследования Мальченко Е.Е. может явиться теоретической основой для дальнейших клинических исследований, необходимых для разработки новых подходов к диагностике и терапии псориаза и экземы. Предложенные практические рекомендации и выводы могут быть использованы врачами практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Мальченко Е.Е. содержит все разделы: введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала и 1 приложение.

Во введении обозначена актуальность изучаемой проблемы, корректно сформулированы цель и задачи исследования. Выделены научная новизна и практическая значимость.

Первая глава представляет собой обзор и качественный анализ сведений литературы по проблематике генетических дефектов при хронических дерматозах, а именно, мутаций в гене филаггрина и генетических полиморфизмов. Проанализированы современные литературные данные по диагностике, клиническому течению и терапии псориаза и экземы.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, автор подробно описывает общую характеристику пациентов. Исследование проведено на достаточном количестве пациентов (191 человек). Подробно описываются современные методы клинической и лабораторной диагностики. Применен метод непараметрической статистики, позволяющий выявить достоверность различия признака в группах сравнения. Статистические методы, примененные автором при обработке результатов, выбраны корректно и являются общепринятыми в подобного рода медицинских исследованиях.

Главы 3 и 4, посвященные изложению и обсуждению собственных результатов исследования, изложены последовательно, хорошо иллюстрированы, дают наглядное представление об объеме выполненных исследований, подходам к их анализу и свидетельствуют об умении автора критически оценивать и интерпретировать полученные данные.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. В диссертационной работе 5 выводов, полученных лично автором, основанных на объективных данных, хорошо сформулированных и достоверных. Не вызывает сомнения современная статистическая обработка полученных результатов и использование точных методов исследования.

Содержание автореферата соответствует материалам, представленным в диссертации, а основные результаты позволяют сделать обоснованные выводы, отражающие суть проведенного исследования. Результаты исследования доложены на российских конференциях, в том числе с международным участием.

В порядке обсуждения, хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Почему, несмотря на то, что в некоторых литературных источниках приводятся доказательства отсутствия связи развития и течения псориаза с патологией гена филагтрина, для диссертационного исследования были приняты заболевания (псориаз и экзема) с различной генетической детерминированностью? Может быть, логичнее было бы сравнить описанную патологию при атопическом дерматите с неописанными пока изменениями при экземе?

2. Насколько рационально было подсчитывать процентное соотношение среди 4 пациентов, имевших делецию 2282dc14, в то время, как существуют другие статистические методы обработки малых величин?

3. Из диссертации понятно, что наследственную предрасположенность к экземе и псориазу у пациентов Вы устанавливали путем анамнеза. Насколько Вы уверены, что пациенты знают заболевания всех своих родственников?

Следует отметить, что замечания носят непринципиальный характер и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мальченко Екатерины Евгеньевны на тему «Исследование ассоциации ряда генетических маркеров с псориазом и экземой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 04.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача - по изучению генетических дефектов, связанных с псориазом и экземой.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа Мальченко Екатерины Евгеньевны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 04.01.10 – кожные и венерические болезни.

Профессор кафедры дерматовенерологии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
1 ноября 2018



О.В. Лысенко

Подпись профессора кафедры
Дерматовенерологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ
Заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Воровского ул., д.64, г. Челябинск, 454092
тел. +7 (351) 232-73-11, факс +7(351) 232-74-82, e-mail: kanc@chelsma.ru