

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Летяевой Ольги Ивановны на диссертацию  
Макеенко Оксаны Алексеевны на тему «Обоснование использования  
высокочастотного ультразвукового сканирования кожи и генетических  
тестов у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

### **Актуальность избранной темы.**

Ксероз кожи является широко распространённым состоянием и часто встречается на фоне atopического дерматита и вульгарного ихтиоза. Как результат нарушения функции эпидермиса, ксероз кожи связан с изменениями в роговом слое кожи, который играет важную роль в формировании надёжного кожного барьера. Филаггрин - важный структурный белок, который способствует терминальной дифференцировке эпидермиса и формированию рогового слоя. Нонсенс-мутации в гене филаггрина существенно чаще обнаруживаются у больных вульгарным ихтиозом и atopическим дерматитом. Однако пенетрантность и экспрессивность этих мутаций сильно отличается при этих заболеваниях. Есть мажорная мутация *2282del4* и много других мутаций также с образованием стоп-кодона. Сложности секвенирования гена филаггрина связаны с его структурой в виде 10-12 tandemных повторов. Поэтому возможность с помощью высокочастотного ультразвукового сканирования кожи заподозрить наличие мутаций в гене филаггрина очень актуальна.

Кожа при atopическом дерматите и вульгарном ихтиозе отличается от кожи при atopическом дерматите без вульгарного ихтиоза при ультразвуковом сканировании. В настоящий момент практически нет данных о применении высокочастотного ультразвукового исследования у пациентов с вульгарным ихтиозом и пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, которые приводят к изменению структуры эпидермиса.

Таким образом, исследование Макеенко Оксаны Алексеевны, направленное на совершенствование использования высокочастотного ультразвукового сканирования кожи и генетических тестов у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом, является актуальным и своевременным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечивается необходимым числом наблюдений, использованием современных методов обследования и диагностики, корректной статистической обработкой данных. Дизайн работы, положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Выводы, сформулированные в диссертации, вытекают из основных научных положений, имеют несомненное научное и практическое значение. Предложенные практические рекомендации являются актуальными, отражают результаты работы, базируются на статистически достоверных данных, полученных в ходе исследования.

**Достоверность и новизна полученных автором результатов, выводов и рекомендаций.**

В проведенном диссертационном исследовании установлено, что генотип *C/T* гена *IL4* в 50% случаев и генотип *G/A* гена *TNF* в 33% случаев в сочетании с патогенными вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина регистрируются у пациентов с atopическим дерматитом тяжёлой степени тяжести. Носительство аллеля «Т» и «А» является фактором риска тяжелого течения atopического дерматита резистентного к стандартной терапии.

Впервые установлено, что у пациентов с atopическим дерматитом без вульгарного ихтиоза толщина дермы и субэпидермальной гиперэхогенной полосы в локтевом сгибе выше, а эхоплотность дермы и субэпидермальной

гипоэхогенной полосы ниже, чем при сочетании atopического дерматита и вульгарного ихтиоза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции при atopическом дерматите без вульгарного ихтиоза и позволяет дифференцировать эти состояния даже при наличии зуда. Утолщение эпидермиса в 1,3 раза и в 2 раза субэпидермальной гипоэхогенной полосы, по сравнению с пациентами с лёгкой и средней степенью тяжести, характерно для тяжёлой степени тяжести atopического дерматита. Исследование морфофункциональных параметров кожи у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина вне очагов дерматозов показало, что толщина эпидермиса у детей в 2 раза больше, чем возрастная норма, у взрослых – в 1,5 раза. Вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина приводит к изменению ультразвуковых характеристик не только в типичных местах локализации atopического дерматита, но и условно здоровой кожи. Данные признаки можно расценивать как маркёр наличия варианта нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с atopическим дерматитом. На основании полученных результатов автор доказал возможность применения у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом дополнительных неинвазивных методов обследования: генетических тестов и высокочастотного ультразвукового сканирования кожи для дифференцировки этих заболеваний, определения степени тяжести atopического дерматита и вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. Таким образом, полученные автором результаты убедительно демонстрируют новизну и обоснованность сформулированных выводов и практических рекомендаций по использованию результатов исследования.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

Результаты исследования являются значимыми для медицинской науки, исследовательской и клинической практики. Полученные новые знания расширяют современные представления о неинвазивных методах диагностики

у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.

Полученные Макеенко О.А. результаты свидетельствуют о необходимости использования неинвазивных методов обследования - генетических тестов и высокочастотного ультразвукового сканирования кожи - для проведения дифференциальной диагностики атопического дерматита и вульгарного ихтиоза, определения степени тяжести атопического дерматита и вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина с целью разработки персонализированного медицинского подхода.

Клинические примеры, приведенные в диссертационном исследовании, демонстрируют необходимость внедрения молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования (ВЧ УЗ) в дерматологическую практику, что позволит улучшить диагностику патологических изменений кожи, непосредственные и отдалённые результаты лечения у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.

Значимость полученных результатов Макеенко О.А. подтверждается их внедрением в клиническую практику Медицинского научно-образовательного центра при Институте медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (МНОЦ ИМПЗ НГУ), дерматологических кабинетов ООО «Здоровье», ООО «Клиника профессора Пасман», НИИФКИ клиника иммунопатологии.

#### **Личный вклад.**

Все этапы научного исследования были выполнены Макеенко О.А. лично. Диссертантом проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования, разработан дизайн исследования, сформулирована цель, задачи, определен необходимый объем наблюдений. Автором лично проведен набор и формирование групп пациентов, опрос пациентов, клиническое обследование, фотодокументирование очагов

поражения, расчёт клинических индексов тяжести заболеваний (*SCORAD*, *PASI*, сухость кожи по Клигману), забор материала для определения вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина, проведено высокочастотное ультразвуковое (ВЧ УЗ) исследование и оценка ультразвуковых характеристик кожи. Полученные результаты работы проанализированы автором с помощью современных методов статистической обработки данных, сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту, практические рекомендации.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность.**

Диссертационная работа О.А. Макеенко представлена рукописью с соблюдением всех требований ВАК Минобрнауки, предъявляемых к оформлению диссертаций, изложена на 164 страницах и содержит: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, изложенные в трёх главах, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Работа иллюстрирована 57 рисунками, 35 таблицами, список литературы включает 131 источник (20 отечественных и 111 иностранных статей).

Во введении автором обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и 3 задачи исследования, раскрытые в ходе выполняемой работы и представленные в виде положений, выносимых на защиту. Обозначены научная новизна, практическая значимость работы, внедрение результатов исследования в практику, степень достоверности, апробация результатов работы, публикации и доклады по теме диссертации, отражен личный вклад в исследование.

Обзор литературы и анализ основных современных отечественных и иностранных источников литературы в полной мере определяют круг изучаемой проблемы, обосновывают необходимость изучения возможностей сочетания молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования для оценки морфофункциональных параметров кожи у

пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГУ при проведении биомедицинских исследований (протокол №2 от 22.11.2021).

Диссертационное исследование выполнено на достаточном для решения поставленных задач клиническом материале. Обследованы 333 пациента с дерматозами и ксерозом в возрасте от 2,5 мес. до 91 года (121 мужчин и 212 женщин, возраст 21 [6; 33] лет) и 78 добровольцев группы контроля (16 мужчин и 62 женщин, возраст 30 [23; 44] лет). Дополнительно к основной группе ( $n=333$ ) была набрана группа из 11 детей с тяжелым, резистентным к терапии, течением атопического дерматит ( $SCORAD > 40$ ). Автором описан дизайн исследования, логично определены критерии включения и исключения больных, указаны клинико-anamnestические данные пациентов, проведено фотодокументирование очагов поражения, также проведены оценка клинических индексов тяжести заболеваний ( $SCORAD$  и  $PASI$ , сухость кожи по Клигману), забор материала для определения вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генах цитокинов, высокочастотное ультразвуковое (ВЧ УЗ) исследование и оценка ультразвуковых характеристик кожи, описаны современные статистические параметрические и непараметрические методы, используемые в ходе диссертационного исследования.

В 3 главе диссертационного исследования изучена частота встречаемости вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генах цитокинов у пациентов с ксерозом, проведен анализ клинического течения дерматозов у пациентов с ксерозом и вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина с представлением клинических случаев, проанализированы результаты исследования морфофункциональных параметров кожи пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом. Результаты проводимого диссертационного исследования сопровождаются подробными иллюстрациями

и таблицами, значительно облегчающими восприятие информации.

В заключении отражена краткая последовательность описанных результатов диссертации, обобщая и резюмируя материал.

В обсуждении обобщены результаты собственных исследований, проведен их анализ с данными отечественных и иностранных источников литературы.

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями, выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне. Выводы работы полностью соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из данных, представленных в диссертации. Практические рекомендации изложены кратко и понятно, могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля.

Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и полностью отражает ее основные результаты и выводы.

Принципиальных замечаний по существу диссертационной работы нет. Выявленные стилистические неточности и опечатки не искажают суть работы и не снижают ее значимость для науки и медицинской практики.

В ходе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

Чем можно объяснить феномен, что у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филагтрина выявляются признаки раннего развития себорейного кератоза?

Проводилось ли ВЧ УЗ сканирование в процессе терапии, и может ли данный метод быть использован для контроля эффективности терапии?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

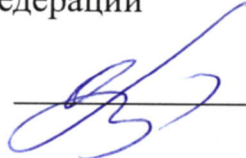
Диссертационное исследование Макеенко Оксаны Алексеевны «Обоснование использования высокочастотного ультразвукового сканирования кожи и генетических тестов у пациентов с atopическим

дерматитом и вульгарным ихтиозом», выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Сергеевой Ирины Геннадьевны, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 – дерматовенерология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи –определение возможностей сочетания молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования для оценки морфофункциональных параметров кожи у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.

Диссертационная работа Макеенко О.А. имеет большую научно-практическую значимость для дерматовенерологии и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Макеенко Оксана Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук  
14.01.10 – кожные и венерические болезни),  
профессор кафедры дерматовенерологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«09 нояб» 2024 г.

 / О.И. Летяева

Подпись О.И. Летяевой заверяю:

Начальник управления кадров

Д.С. Долгих

**Адрес организации:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул.Воровского, 64

E-mail: kanc@chelsma.ru

Тел.: +7 (351) 232-73-69