

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**кандидата медицинских наук, доцента Касихиной Елены Игоревны о
диссертационной работе Макеенко Оксаны Алексеевны на тему
«Обоснование использования высокочастотного ультразвукового
сканирования кожи и генетических тестов у пациентов с atopическим
дерматитом и вульгарным ихтиозом», представленной к защите на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.23. Дерматовенерология**

Актуальность темы диссертационной работы

Среди многообразия задач, возникающих перед врачами-дерматовенерологами, достаточно остро встает вопрос лечения и профилактики обострений atopического дерматита. Актуальность темы исследования не вызывает сомнений в связи с тем, что на сегодняшний день нет данных, демонстрирующих, что эндотипы atopического дерматита по-разному реагируют на разные методы лечения, а современные биомаркеры еще не позволяют точно определить конкретный эндотип, который будет реагировать на целенаправленное лечение. Кожа при atopическом дерматите и вульгарном ихтиозе отличается от кожи при atopическом дерматите без вульгарного ихтиоза. В научной литературе имеются скудные данные использования высокочастотного ультразвукового исследования слоев кожи у пациентов с вульгарным ихтиозом и пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. Следовательно, определение специфических биомаркеров, определяющих разные эндотипы atopического дерматита, имеет особое значение в рутинной практике для определения степени тяжести заболевания и проведения дифференциальной диагностики дерматозов, сопровождающихся ксерозом.

Поиск простых, удобных в использовании и объективных методов диагностики для выявления биомаркеров атопического дерматита, дифференциальной диагностики атопического дерматита и вульгарного ихтиоза, а также других дерматозов остается актуальной задачей современной дерматовенерологии. Возможности сочетания молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов диагностики для оценки морфофункциональных параметров кожи и установления тяжести заболевания у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом, ранее подробно не изучались, что и определило цель исследования.

Все вышеизложенное подтверждает, что диссертационное исследование Макеенко Оксаны Алексеевны, посвященное усовершенствованию методики оценки морфофункциональных параметров кожи и определения тяжести заболевания у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом с помощью молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных (ВЧ УЗ) методов исследования, является актуальным и имеет большое научное и практическое значение.

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

Положения и выводы диссертации базируются на фундаментальных подходах к научному исследованию, представленных в классических и современных работах российских и зарубежных ученых. Работа Макеенко Оксаны Алексеевны выполнена на высоком научно-методологическом уровне, с разработкой дизайна научного исследования. Весь материал исследования подвергался анализу и статистической обработке, проводился детальный анализ исследуемых переменных и полученных данных. В работе использовались современные статистические методы непараметрического анализа.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и практические

рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно отражены в таблицах, графиках и рисунках. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Научная новизна и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертация Макеенко О.А. является самостоятельным законченным научным исследованием, выполненным на достаточном по объему материале и на хорошем методологическом уровне. Научную новизну диссертационной работы определяют ключевые результаты, полученные автором в ходе ее выполнения. Автором впервые 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 филагтрина регистрируются у пациентов с атопическим дерматитом тяжелой степени тяжести. Носительство аллеля «*T*» и «*A*» является фактором риска тяжелого течения атопического дерматита резистентного к стандартной терапии.

Также впервые показано, что наличие выраженной субэпидермальной гипохрогенной полосы и гипохрогенности дермы у пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза в сравнении с пациентами с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом позволяет дифференцировать эти состояния даже при наличии зуда. Определена взаимосвязь толщины и эхоплотности слоев кожи в зависимости от степени тяжести заболевания.

Макеенко О.А. продемонстрировала значительные различия (в 2 раза) в толщине эпидермиса у детей с патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в гене филагтрина вне очагов дерматозов и возрастной нормой. Среди взрослых данные отличались в 1,5 раза. Выявлено, что патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене филагтрина приводят к изменению ультразвуковых характеристик не только в типичных местах локализации атопического дерматита, но и условно здоровой кожи.

Результаты позволили научно обосновать дополнение стандартной

визуальной оценки клинической картины у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом неинвазивными, безопасными, широко распространенными диагностическими методами исследования. Диссертантом предложены практические рекомендации по усовершенствованию методики оценки морфофункциональных параметров кожи и определения тяжести заболевания у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом с помощью молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных (ВЧ УЗ) методов исследования.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Основные положения и выводы диссертации адаптированы для внедрения и использования в практике дерматологических лечебных учреждений.

В дерматологических кабинетах оказывается первичная медико-санитарная специализированная помощь населению по вопросам молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных (ВЧ УЗ), доступных методов диагностики атопического дерматита и вульгарного ихтиоза согласно разработанным в процессе исследования практическим рекомендациям, которые дополняют стандартный визуальный клинический осмотр пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом для дальнейшего объективного контроля заболеваний. На клинических примерах у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом показана 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.

Научно-практическая значимость результатов исследования состоит в том, что полученные данные и сформулированные практические рекомендации позволят оптимизировать терапию пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом, а также подходы к профилактике рецидивов заболевания.

Личный вклад

Автором подготовлен анализ и обзор литературы по теме исследования, разработаны план и протокол исследования и первичная документация. Автором лично проведены все этапы исследования, высокочастотное ультразвуковое исследование и оценка ультразвуковых характеристик кожи. Проведены статистическая обработка данных и анализ полученных результатов. Сформулированы выводы, научная и практическая значимость проведенного исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 5 - в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus) / Перечень ВАК при Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в иных изданиях – 11.

Достоинства и недостатки содержания работы

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», результатов исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Список литературы представлен 20 отечественными и 111 иностранными источниками. Работа наглядно иллюстрирована 35 таблицами и 57 рисунками.

Во «Введении» автор характеризует актуальность исследуемой проблемы, подчеркивая, что нонсенс-мутации в гене филагтрина существенно чаще обнаруживаются у больных вульгарным ихтиозом и атопическим 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 филагтрина связаны с его структурой в виде 10-12 tandemных повторов. Поэтому возможность с помощью высокочастотного ультразвукового сканирования кожи заподозрить наличие мутаций в гене филагтрина очень актуальна.

Цель и задачи сформулированы четко. Обозначены научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава включает в себя обширный обзор научной литературы, посвящённый описанию современных представлений о сухости кожи, вариантах нуклеотидной последовательности в гене филагтрина как причины развития дерматозов, а также описанию современных методов неинвазивной оценки кожи при дерматозах. Анализ данной главы позволяет отметить, что автор владеет изучаемой проблемой и хорошо ориентирован в научных трудах отечественных и зарубежных исследователей, посвящённых теме диссертационной работы.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследований. В главе даны подробные характеристики дизайна исследования и исследуемой выборки, клинико-anamnestических данных, методики проведения молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования (ВЧ УЗ). Автором использованы современные методы статистического анализа. Следует отметить, что все использованные методы исследований современны и адекватны поставленным задачам.

В третьей главе представлены результаты этапов исследования. Определены частота встречаемости вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина и генов цитокинов у пациентов с ксерозом, охарактеризовано клиническое течение дерматозов у пациентов с ксерозом и вариантами нуклеотидной последовательности в гене филагтрина с приведением клинических случаев, подробно изложены результаты исследования морфофункциональных параметров кожи пациентов с atopическим дерматитом и ихтиозом.

В четвёртой главе диссертации проводится обсуждение полученных результатов научного исследования, их сопоставление с данными отечественных и зарубежных исследований. Данный анализ логично подчеркивает научную и практическую новизну проведенного исследования.

Представленные в работе выводы полностью соответствуют цели и

задачам исследования, последовательно и логично обобщают полученные результаты.

Таким образом, основные положения, выводы и рекомендации по использованию результатов проведенного исследования научно обоснованы, достоверны и обеспечены достаточным количеством данных. Содержание диссертационной работы Макеенко Оксаны Алексеевны полностью соответствует заявленной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Содержание и оформление автореферата полностью соответствует диссертации и достаточно полно отражает её разделы и положения и резюмирует полученные результаты.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Выявленные стилистические неточности не оказывают существенного влияния на качество проведенного исследования.

Заключение по работе

Диссертационная работа Макеенко Оксаны Алексеевны на тему: «Обоснование использования высокочастотного ультразвукового сканирования кожи и генетических тестов у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи совершенствования методики оценки морфофункциональных параметров кожи и определение тяжести заболевания у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом с использованием молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования.

По актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов, объему выполненных исследований и полноте изложения и обоснованности выводов работа О.А. Макеенко соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от

24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:
кандидат медицинских наук
(14.01.10 – кожные и венерические болезни),
Доцент, ведущий сотрудник отдела
клинической дерматовенерологии
и косметологии ГБУЗ «Московский Центр
дерматовенерологии и косметологии»

«16_»_июля__2024 г.

 / Е.И. Касихина

Подпись Касихиной Елены Игоревны заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ «Московский Центр
дерматовенерологии и косметологии»,
д.м.н., профессор

«16_»_июля__2024 г.



/ О.В. Жукова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Почтовый адрес: 119071, РФ, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 17

Телефон: +7 (499) 558-58-28

Адрес электронной почты: mcdik@zdrav.mos.ru

Адрес сайта организации: <https://www.mosderm.ru>