

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени А.И. ЕВДОКИМОВА
(ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова)

«Утверждаю»

Проректор
ФГБОУ ВО «Московский государственный
Медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Н.И. Крихели



2023 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Хасановой Алины Рашидовны на тему
«Значение сывороточных уровней и генетических особенностей
интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности
терапии больных атопическим дерматитом», представленной на
соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.1.23. Дерматовенерология**

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы, выполненной Хасановой А.Р. не вызывает сомнений. Атопический дерматит – один из наиболее распространенных хронических рецидивирующих дерматозов, встречающийся в разных возрастных группах у лиц обоего пола. Доля атопического дерматита составляет от 20 до 40% в структуре заболеваний и непрерывно растет.

Атопический дерматит имеет многофакторную природу с влиянием на его развитие как генетических, так и средовых факторов. Известно, что атопический дерматит развивается у 81% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и у 56% детей – когда болен только один родитель, при этом риск развития увеличивается в полтора раза, если больна мать.

В развитии аллергического воспаления иммунорегулирующую роль играют интерлейкины 4, 10 и 13. Данные цитокины взаимодействуют со

своими рецепторами на В-клетках и активируют синтез IgE. Продукция цитокинов кодируется генами, в которых часто определяются однонуклеотидные замены. Эти генетические вариации вносят важный вклад в индивидуальные особенности иммунного ответа. Гены, кодирующие белки цитокиновой сети, активно исследуются. Известно, что полиморфизмы в различных участках генов рецепторов для цитокинов оказывают влияние на продукцию соответствующего белка, что может обуславливать изменение действия цитокинов. Анализ большинства исследований показывает, что изолированное определение цитокинов, как биомаркеров атопического дерматита, имеет невысокую чувствительность и специфичность и зачастую сведения носят противоречивый характер, следствием чего является необходимость поиска комбинаций прогностических факторов развития атопического дерматита.

Эффективность современных методов лечения атопического дерматита обуславливается их способностью оказывать влияние на факторы иммунопатогенеза данного дерматита. Известны данные об иммуносупрессивном воздействии фототерапевтического лечения больных атопическим дерматитом, однако нет достоверных данных о влиянии УФВ терапии на сывороточные уровни интерлейкинов 4, 10 и 13 у больных атопическим дерматитом.

Таким образом, актуальность данной темы состоит в разработке и научном обосновании повышения эффективности диагностики и лечения атопического дерматита на основе комплексного анализа сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 и генетического полиморфизма генов их кодирующих.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в целесообразности верификации генотипов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т) в сыворотке крови для определения предрасположенности к атопическому дерматиту, а также выявить молекулярно-генетические критерии среднетяжелого и тяжелого течения заболевания. Определение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 может служить критерием оценки тяжести течения атопического дерматита, а также позволит оценить эффективность проводимой УФВ 311 нм терапии.

Таким образом, показана целесообразность включения в лабораторную диагностику атопического дерматита иммунологических методов исследования (определение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13), и молекулярно-генетических методов исследования (*ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т).

По совокупности приведенных исследований, диссертационная работа имеет все признаки научной новизны и практической значимости.

Материалы диссертационной работы Хасановой Алины Рашидовны соответствуют поставленной цели и задачам. Все научные положения, выводы и практические рекомендации достаточно аргументированы, обоснованы, а

также статистически значимы и основываются на достаточном объеме клинического материала.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Хасановой А.Р. применены современные методики сбора и обработки исходной информации (сбор анамнеза, заполнение регистрационных карт, определение индекса SCORAD, динамическое наблюдение за пациентами), накоплено достаточное число наблюдений (80 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита и 80 здоровых лиц контрольной группы). Для диагностического обследования пациентов в рамках научной работы использованы современные, полностью соответствующие цели и задачам высокоинформативные методы исследования: молекулярно-генетическое исследование (определение промоторного полиморфизма генов, кодирующих выработку цитокинов *ИЛ 4*: -589 С/Т, *ИЛ 10*: -592 С/А, -819 С/Т, *ИЛ 13*: -1512 С/А, -1112 С/Т методом полимеразной цепной реакции) и иммунологическое исследование (определение концентрации цитокинов (*ИЛ 4*, *ИЛ 10*, *ИЛ 13*) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа).

Новизна результатов диссертационной работы Хасановой А.Р. заключается в определении сывороточных концентраций интерлейкинов 10 и 13 как иммунологических критериев эффективности терапевтического воздействия УФБ 311 нм. Впервые, на основании исследования промоторных полиморфизмов генов интерлейкинов 4, 10 и 13, а также определения их сывороточных экспрессий у больных атопическим дерматитом и у здоровых лиц, установлены генетические и иммунологические критерии среднетяжелого и тяжелого течения атопического дерматита.

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

Корректность проведенного статистического анализа полученных результатов основана на высокоинформативных статистических методах, соответствующих требованиям доказательной медицины: параметрические и непараметрические методы статистической обработки данных. Для установления достоверности различий между группами применены критерии Стьюдента, Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни. Определение связи между параметрами осуществлялось с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе исследования, применяли парный критерий Стьюдента для двух зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – Т-критерий Вилкоксона.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, а также разработал его дизайн, осуществил анализ современной научной литературы по теме исследования. Набор материала для клинико-лабораторного исследования: включение и обследование пациентов (сбор анамнеза, заполнение регистрационных карт, определение индекса SCORAD), лабораторные исследования (определение концентрации цитокинов (*ИЛ 4*,

ИЛ 10, ИЛ 13) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), определение промоторного полиморфизма генов, кодирующих выработку цитокинов *ИЛ 4*: -589 С/Т, *ИЛ 10*: -592 С/А, -819 С/Т, *ИЛ 13*: -1512 С/А, -1112 С/Т методом ПЦР), динамическое наблюдение за пациентами, заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание диссертации выполнены лично автором.

Таким образом, вклад Хасановой А.Р. является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты и выводы диссертации Хасановой А.Р. могут быть использованы в практике врачей – дерматовенерологов, иммунологов, аллергологов, педиатров, семейных врачей, занимающихся диагностикой и лечением аллергических и кожных заболеваний в медицинских организациях стационарного и амбулаторно – поликлинического звена, санаторно-курортных учреждениях. Кроме того, результаты исследования также могут быть использованы в учебных материалах и курсов усовершенствования врачей, при работе с аспирантами и ординаторами.

Полученные результаты и рекомендации успешно используются в лечебной и учебной работе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация Хасановой А.Р. соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Основное внимание уделяется этиологии, патогенезу, диагностике и лечению атопического дерматита.

Работа изложена на 125 страницах печатного текста и состоит из разделов: «введение», «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований», «закключение», «выводы», «практические рекомендации» и «список литературы». Список литературы содержит 190 источников, в том числе 71 отечественный и 119 зарубежных. Текст иллюстрирован 24 рисунками, 13 таблицами.

Введение содержит достаточные разделы, обоснована актуальность темы исследования, сформированы цели и задачи, определены практическая новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, а также сведения об объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы на тему исследования, подчеркнута значимость исследования, обусловленная определением молекулярно-генетических критериев развития атопического дерматита.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационного исследования, работа основана на анализе общеклинических,

иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования 80 пациентов с atopическим дерматитом и 80 здоровых лиц контрольной группы.

В третьей главе приведены данные генетических и иммунологических особенностей у пациентов с различным течением atopического дерматита, проведен анализ сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 на фоне терапии УФБ 311 нм.

В заключении подводятся итоги проведенной научной работы, сопоставляются результаты собственного исследования с данными других авторов, обращает на себя внимание рациональность сформированных задач и методов их достижения.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Достоинства и недостатки диссертационной работы

Цель и задачи исследования сформулированы четко, данная диссертационная работа полностью им соответствует. Выводы работы логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалам, аргументированы. При ознакомлении с диссертационной работой Хасановой А.Р. возникли некоторые замечания, которые не носят принципиального характера и не снижают значимость работы. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам данной диссертации.

Заключение

Диссертация Хасановой Алины Рашидовны «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных atopическим дерматитом» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой. Данное исследование имеет существенное значение для дерматовенерологии, так как содержит решение актуальной научной задачи - усовершенствование диагностики и лечения atopического дерматита на основе оценки комплексных значений сывороточных уровней ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и генетического полиморфизма в генах их кодирующих. По объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, полученных автором результатов, диссертация Хасановой Алины Рашидовны соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора от №0692/Р от 06.06.2022 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России д.м.н., профессором Перламутровым Ю.Н., обсужден и утвержден на заседании кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Протокол № 37/10 от «17» II 2023 года

Заведующий кафедрой кожных и венерических
Болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им.
А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.Н. Перламутров

3.1.23. Дерматовенерология
127473, г. Москва, ул. Делегатская д. 20, стр. 1
Тел.: +7(495)609-67-00

Подпись д.м.н., профессора
Перламутрова Ю.Н. «заверяю»
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ им.
А.И. Евдокимова» Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк