

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» Матушевой Елены Владиславовны на диссертационную работу 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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

### Актуальность темы избранной темы.

Диссертационная работа посвящена изучению патогенеза и терапии атопического дерматита, что актуально в настоящее время, так как заболеваемость атопическим дерматитом не имеет тенденцию к снижению. Кроме того, несмотря на большое разнообразие современных высокоэффективных средств лечения, в течение жизни пациента нередко наблюдается трансформация заболевания в тяжелые формы, что приводит к существенному ухудшению качества жизни, физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи, вследствие этого в повседневной практике врачей-дерматовенерологов встречаются пациенты с тяжелыми, инвалидизирующими формами атопического дерматита, когда стандартная терапия малоэффективна.

Молекулярно-генетические исследования атопического дерматита последних лет значительно расширили знания о генетических факторах, обуславливающих наследственную предрасположенность к данному заболеванию и позволили рассматривать атопический дерматит как патологию, обусловленную реализацией фенотипа. В развитии аллергического воспаления немаловажную роль играют интерлейкины 4, 10 и 13. Данные цитокины взаимодействуют со своими рецепторами на В-клетках и активируют синтез иммуноглобулина Е.

Продукция цитокинов кодируется генами, в которых часто определяются однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP). Эти генетические вариации вносят важный вклад в индивидуальные особенности иммунного ответа и течение иммунозависимых заболеваний.



Лечение атопического дерматита до сих пор является актуальной и клинически сложной задачей. Эффективность современных методов лечения атопического дерматита обуславливается их способностью оказывать влияние на факторы иммунопатогенеза данного дерматоза. В частности, известно, что фототерапия лучами УФ-спектра, применяемая для лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения атопического дерматита, способна оказывать нормализующее влияние на их иммунный статус.

Все вышеперечисленное позволяет считать тему научного исследования, избранную Хасановой Алиной Рашидовной достаточно обоснованной, актуальной, представляющей научный интерес и социально востребованной.

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

В данной работе применены современные методики сбора и обработки исходной информации (сбор анамнеза, заполнение регистрационных карт, определение индекса SCORAD, динамическое наблюдение за пациентами), проведено достаточное количество наблюдений (80 пациентов с атопическим дерматитом, 80 человек контрольной группы без атопического дерматита). Для диагностического обследования пациентов использованы современные и высокоинформативные методы исследования: молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции и иммунологическое исследование методом иммуноферментного анализа. Все пациенты обследованы согласно цели и задачам исследования. Полученные результаты подтверждены проведенным статистическим анализом. Методы статистической обработки надежны и содержательны. Выводы и практические рекомендации, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов обусловлена достаточным материалом (80 пациентов с атопическим дерматитом и 80 здоровых лиц контрольной группы), использованием информативных методов диагностики, оптимальных методов статистического анализа полученных результатов.

Впервые показано значение сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 как иммунологических критериев эффективности терапевтического воздействия УФБ 311 нм у больных среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита.

Впервые в России определены высокие сывороточные концентрации ИЛ 10, ИЛ 13 у больных с тяжелым и среднетяжелым течением атопического дерматита, носителей полиморфизмов С/А регуляторной области гена *ИЛ 13* (-1512 С/А) и А/А гена *ИЛ 10* (-592 С/А).

Впервые на основании исследования промоторных полиморфизмов генов *ИЛ 4*, *ИЛ 13* и *ИЛ 10* и определения сывороточных концентраций



соответствующих интерлейкинов у пациентов с атопическим дерматитом и здоровых лиц установлены генетические и иммунологические критерии среднетяжелого и тяжелого течения атопического дерматита.

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

В ходе диссертационного исследования сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 у больных атопическим дерматитом определены лабораторные критерии тяжести течения атопического дерматита. Продемонстрирована динамика сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 на фоне терапии УФБ 311 нм и возможность использования комплексного анализа их уровней в сыворотке крови в качестве лабораторных критериев оценки эффективности проводимой терапии больных атопическим дерматитом.

Также практическая значимость состоит в том, что верификация генотипов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т), кодирующих продукцию интерлейкинов 4, 10 и 13, участвующих в патогенезе атопического дерматита, позволяет определить предрасположенность к атопическому дерматиту, а также выявить молекулярно-генетические критерии среднетяжелого и тяжелого течения заболевания.

Выявление сывороточных концентраций интерлейкинов 10 и 13 и полиморфизмов генов, их кодирующих, позволяет определить дополнительные лабораторные критерии тяжести течения атопического дерматита и объективировать выбор немедикаментозной терапии.

Результаты исследования, полученные в рамках диссертационной работы, имеют большую значимость для здравоохранения, практикующих врачей и представляют собой научный интерес.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии пациентов с атопическим дерматитом» соответствует формуле специальности: 3.1.23. Дерматовенерология: п. № 1 «Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передающихся половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни)», п. № 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».



### **Полнота освещения результатов в печати**

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.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Работа построена традиционно и представлена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературных данных, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы – 190 источников, из которых 71 отечественные и 119 зарубежные авторы. Текст иллюстрирован 24 рисунками, 13 таблицами.

Введение содержит стандартные разделы. Обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, определена научная новизна, практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, а также сведения об объеме и структуре диссертации.

Первая глава – обзор литературы, посвящен анализу доступных источников по вопросам актуальности, эпидемиологии заболевания в России и за рубежом в которых автор опирается на свежие данные исследований. Достаточно подробно приведен анализ роли интерлейкинов и полиморфизма генов интерлейкинов в патогенезе атопического дерматита, автором проанализированы методы лечения данного заболевания, а также указана существенная роль фототерапии в лечении атопического дерматита.

Глава 2 посвящена клинической характеристике, включенных в исследование пациентов с атопическим дерматитом. В главе тщательно и последовательно приведена общая клиническая характеристика всех обследуемых больных атопическим дерматитом (80 человек) с указанием половозрастного состава, кожных форм, клинических проявлений заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, а также приведен средний возраст дебюта заболевания. Контрольная группа обследованных состояла из 80 здоровых добровольцев без атопического дерматита.

Подробно описаны методы исследования, использованные в работе, включающие в себя иммунологические методы исследования сывороточных концентраций интерлейкинов 4, 10 и 13 методом иммуноферментного анализа (ИФА) для оценки сывороточных уровней интерлейкинов у пациентов с атопическим дерматитом и здоровых добровольцев, а также молекулярно-генетические методы исследования: определение промоторного полиморфизма генов, кодирующих выработку интерлейкинов *ИЛ 4*: - 589С/Т, *ИЛ 10*: -592 С/А, -819С/Т, *ИЛ 13*: -1512 С/А, -1112 С/Т. Пациентам основной группы проводилась стандартная терапия атопического дерматита в



сочетании с проведением узкополосной фототерапии 311 нм 15 процедур на курс для каждого пациента.

Глава 3 посвящена непосредственно результатам исследования, в ней автор приводит взаимосвязь клинических проявлений и течения кожного процесса у пациентов с атопическим дерматитом с сывороточными уровнями ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13, а также указываются сравнительные данные сывороточных уровней интерлейкинов у больных атопическим дерматитом и здоровых добровольцев. Показана значимости фототерапевтического лечения УФБ 311 нм у больных атопическим дерматитом, автором отмечено, что наряду с разрешением кожного воспалительного процесса выявлено снижение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13.

Интересной частью работы явилось изучение генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4*, *ИЛ 10* и *ИЛ 13* у пациентов с атопическим дерматитом и здоровых лиц, а также проведенная ассоциация исследуемых генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у больных атопическим дерматитом.

В заключении подведены итоги диссертационной работы и сформулированы основные выводы по результатам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы и вытекают из данных проведенного исследования. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат написан в соответствии с требованием к его оформлению и полностью отражает основные положения диссертационной работы.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний по выполнению диссертационной работы нет, можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки, не носящие принципиального характера.

#### **Заключение**

Диссертация Хасановой Алины Рашидовны «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных атопическим 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 атопического дерматита на основе оценки комплексных значений сывороточных уровней ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и генетического полиморфизма в генах их кодирующих.

По своей актуальности, 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.

### Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.23. Дерматовенерология), профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Матушевская Елена Владиславовна

Подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.В. Матушевской заверяю  
Ведущий специалист по кадрам  
ФГБУФНКЦ ФМБА России  
Отдел по управлению персоналом  
И трудовыми отношениями

Полякова О.Л.

Подпись

«17» февраля 2023 г.

Адрес организации: 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91.Тел:  
+7(495)617-10-50