

Отзыв

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН "Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии" РАН Корсунской Ирины Марковны на диссертацию Шадыжевой Лейлы Идрисовны на тему «Совершенствование профилактики обострений атопического дерматита с учетом молекулярно-генетических и иммунологических биомаркеров», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Актуальность научного исследования

Актуальность темы исследования обусловлена высокой распространенностью атопического дерматита, ежегодно увеличивающейся заболеваемостью данным дерматозом, особенно среди молодых людей, значительной долей больных с часто рецидивирующими течением заболевания, недостаточностью мер профилактики.

В основе развития атопического дерматита лежит взаимодействие генетических и экзогенных факторов. Экзогенные ксенобиотики во многом определяют развитие и тяжесть течения атопического дерматита. Ключевыми ферментами второй фазы биотрансформации ксенобиотиков в организме человека являются глутатион-S-трансферазы. Также, в развитии атопического дерматита существенную роль играет сопутствующая патология пищеварительной системы. При этом диагностика ранней субклинической или стертый патологии органов пищеварения представляет определенную сложность, поэтому востребованы высокочувствительные и нетрудоемкие методы - такие как определение уровней естественных аутоантител к тканевым антигенам.

Актуальность данной темы состоит в разработке и научном обосновании методов пролонгации клинической ремиссии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом с учетом полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*,

GSTP1, кодирующих ферменты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и субклинической патологии органов пищеварения.

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

Научно-методический уровень в диссертационной работе Шадыжевой Л.И. по совокупности проведенных исследований соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям и основывается на достаточном количестве клинических наблюдений. Степень обоснованности результатов проведённых исследований, научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется дизайном исследования, адекватно сформулированными целью и задачам исследования, современными высокоинформационными методами исследования: клиническими, молекулярно - генетическими (определение полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* методом ПЦР), иммунологическими (определение уровней естественных аутоантител к мембранным антигенам органов пищеварения методом твердофазного ИФА) и высокоинформационными статистическими методами, соответствующими критериям доказательной медицины. Выводы и рекомендации по применению результатов исследования в практической медицине аргументированные, соответствуют результатам завершенного диссертационного исследования.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Новизна результатов диссертационной работы Шадыжевой Л.И. заключается в выявлении взаимосвязи между генотипами *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и фенотипическими особенностями у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста. Впервые показана роль нарушений уровней естественных аутоантител к мембранным антигенам органов пищеварения в патогенезе атопического дерматита. У пациентов с атопическим дерматитом определена корреляция степени изменений уровней

автоантител к мембранным антигенам митохондрий гепатоцитов, клеток стенки тонкого кишечника и клеток стенки желудка с наличием полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, кодирующих ферменты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков. Впервые показана зависимость стабильности ремиссии от наличия у пациентов с атопическим дерматитом определенных генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, соблюдения персонализированных профилактических мер, направленных на ограничение контакта с экзогенными ксенобиотиками и включения в лечебные мероприятия энтеросорбирующего средства с детоксикационным и пребиотическим действием.

Теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в том, что в работе на основе результатов генотипирования *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* показаны фенотипические особенности пациентов с атопическим дерматитом. Определены уровни естественных автоантител к мембранным антигенам клеток органов пищеварения у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста. На основе молекулярно-генетического и иммунологического исследований обоснована возможность удлинения сроков ремиссии и профилактики обострений кожного процесса у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста.

Практическая значимость

Значимость для науки и практики полученных автором результатов не вызывает сомнений. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в определении целесообразности принятия персонализированных профилактических мер по ограничению контакта с экзогенными ксенобиотиками в зависимости от наличия у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста определенных генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, а именно: с продуктами, содержащими бензопирен и стирен-7,8-оксид – для пациентов, имеющих генотип *GSTM0/0*; с продуктами, содержащими метилбромид, метиленхлорид, этиленоксид - для пациентов,

имеющих генотип *GSTT0/0*; с никотином и др. компонентами табачного дыма, а также с продуктом метаболизма парацетамола N-ацетил-р-бензохинон - для пациентов, имеющих генотип *GSTPVal/Val*. Также, показана целесообразность включения в комплексное лечение атопического дерматита энтеросорбирующего средства с детоксикационным и пребиотическим действием. Данные мероприятия способствуют наступлению более длительной и стойкой ремиссии.

Полученные результаты исследования могут быть использованы в практике врачей - дерматовенерологов, иммунологов, аллергологов, педиатров, гастроэнтерологов, семейных врачей, занимающихся лечением аллергических и кожных заболеваний в медицинских организациях стационарного и амбулаторно-поликлинического звена, санаторно-курортных учреждениях.

Результаты диссертационного исследования используются в научной, учебной и лечебной деятельности кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и в подростково-дерматологическом отделении института общей и профессиональной патологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора.

Диссертационная работа Л.И. Шадыжевой изложена в традиционном стиле на 152 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), главы «Материалы и методы» (глава 2), описания результатов исследования (глава 3), обсуждения полученных результатов исследования (глава 4), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который состоит из 238 источников литературы (81 отечественных и 157 зарубежных), 15 таблиц, 6 рисунков, 6 фотографий.

Общая характеристика работы

Раздел диссертации «Введение» содержит описание актуальности научной проблемы, формулировки следующих из нее цели и задач настоящего исследования, описания научной новизны и практической значимости результатов исследования, соответствие диссертации паспорту научной специальности; также, во «Введении» изложены основные положения, выносимые на защиту диссертации, описан личный вклад автора в проведение исследования и приведены данные об апробации и использования результатов работы. В «Обзоре литературы» подробно описаны современные представления о различных патогенетических аспектах атопического дерматита: генетической предрасположенности, роли пищевой аллергии и патологии органов пищеварения, а также изложено современное представление о роли естественных аутоантител в организме человека. Материалы и методы исследования в главе 2 изложены логично, подробно и понятно; использованные параметрические и непараметрические статистические методы применены корректно, в зависимости от характера выборки. В главе 3 описаны результаты собственных исследований, их обсуждение – в главе 4. Выводы соответствуют результатам и поставленным задачам исследования, сформулированы четко и аргументировано, благодаря использованию взаимно-подтверждающих методов исследования: клинических, молекулярно-генетических, иммунологических и статистических. Практические рекомендации вытекают из выводов и анализа полученных результатов исследования.

Представленные материалы отражают высокую степень готовности научно-квалификационной работы, изложены хорошим литературным языком, хорошо проиллюстрированы во всех главах и разделах; содержащиеся в тексте диссертации рисунки и таблицы наглядно поясняют приведенные в тексте научные данные.

В ходе диссертационного исследования проведены клинические, молекулярно-генетические и иммунологические исследования 102-х

пациентов подросткового и молодого возраста с атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения с давностью заболевания от 15 до 44 лет. Выполнен анализ результатов молекулярно-генетического исследования генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*, кодирующих GST - основные ферменты детоксикации ксенобиотиков и анализ определения уровней естественных аутоантител к мембранным антигенам клеток стенки желудка, клеток стенки тонкого кишечника и митохондрий гепатоцитов, а также проведена оценка эффективности терапии с включением энтеросорбента с детоксикационным и пребиотическим действием у пациентов с атопическим дерматитом. Показана возможность использования молекулярно-генетического тестирования и изучения плазменных уровней аутоантител к тканевым антигенам пищеварительной системы для прогнозирования развития обострений атопического дерматита и персонализации их профилактики.

Выполненное исследование Л.И. Шадыжевой полностью соответствует теме научно-квалификационной работы (диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук) и шифру научной специальности 14.01.10 «кожные и венерические болезни», а именно: п. 1 – исследование различных аспектов патогенеза кожных болезней (проведение клинических, генетических и иммунологических исследований); п. 3 – изучение современных клинических проявлений кожных болезней, их роль в комплексной диагностике; выявление связи поражения кожи с заболеваниями других органов и систем; совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования.

Основные положения диссертации опубликованы в 15 научных работах, 5 из них - в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 - в издании, входящем в международную научную базу Scopus.

В опубликованных работах и автореферате полностью отражены основные положения диссертации.

Замечания к работе немногочисленны и не носят принципиального характера.

В ходе обсуждения возник вопрос:

1. В Вашем исследовании участвовали пациенты с достаточно большим разбросом в возрасте: от 15 до 44 лет. У пациентов подросткового возраста по сравнению с возрастными пациентами были выявлены отличия в результатах иммунологических тестов. А были ли у обследованных пациентов выявлены отличия в клинических проявлениях атопического дерматита?

Заключение

Диссертационная работа Шадыжевой Лейлы Идрисовны на тему «Совершенствование профилактики обострений атопического дерматита с учетом молекулярно-генетических и иммунологических биомаркеров», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача - выявлена взаимосвязь между генотипами *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и фенотипическими особенностями у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста, определено, что наличие у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста определенных полиморфных генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* указывает на необходимость принятия персонализированных профилактических мер по ограничению контакта с конкретными экзогенными ксенобиотиками и показана целесообразность включения в комплексное лечение пациентов с атопическим дерматитом энтеросорбирующего средства с детоксикационным и пребиотическим действием. Данные мероприятия способствуют наступлению более длительной и стойкой клинической ремиссии.

Диссертация имеет большую значимость для развития научных и практических аспектов в области дерматовенерологии.

Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, являются оригинальными, обоснованными и достоверными. По актуальности выбранной темы, объему проведенных исследований, их методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Шадыжевой Лейлы Идрисовны отвечает требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни,

профессор, заведующая лабораторией

физико-химических и генетических проблем дерматологии,

ФГБУН "Центр теоретических проблем

физико-химической фармакологии" РАН

Лейла

Корсунская И.М.

Подпись д.м.н., профессора

Корсунской И.М. «заверяю»

ученый секретарь ФГБУН ЦТП ФХФ РАН,

кандидат биологических наук



Кольцова Е.М.

«19» Ноябрь

2018 г.

Адрес организации: 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

тел.: 8 (495) 938-25-33

e-mail: rla2001@mail.ru

<http://www.ctppcp.su>