

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Белоусовой Ирены Эдуардовны на диссертационную работу Грековой Екатерины Владимировны «Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики и терапии грибовидного микоза», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный Совет Д.208.040.10 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности **14.01.10** – кожные и венерические болезни.

### **Актуальность научного исследования.**

Актуальность проблемы определяется увеличением заболеваемости грибовидным микозом (ГМ) среди лиц молодого и трудоспособного возраста, значительным снижением качества жизни, прогрессирующим течением с частыми рецидивами и неблагоприятным прогнозом, сложностью диагностики, отсутствием общепринятых диагностических критериев и недостаточной эффективностью терапии. Кроме того, патогенез заболевания остается до конца не изученным, что вызывает большой интерес к изучению патогенетических механизмов развития ГМ, понимание которых способно усовершенствовать диагностику и разработать таргетную терапию.

Существующие методы диагностики основаны, прежде всего, на комплексном обследовании пораженной кожи, включающем гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое (определение реаранжировки по генам гамма-цепи Т-клеточного рецептора) исследования. В последнее время все больше внимания уделяется поиску генетических маркеров ГМ, что позволит достичь ранней диагностики заболевания.

Указанные направления исследований помогут улучшить и ускорить дифференциальную диагностику ГМ с «клональными дерматозами».

В последние годы достигнут значительный прогресс в терапии ГМ, однако лечение больных с этим тяжелым, неуклонно прогрессирующим заболеванием представляет значительные сложности.

В связи с этим, диссертационная работа Грековой Екатерины Владимировны, посвященная оптимизации молекулярно-генетического метода диагностики и терапии ГМ, представляется, несомненно, актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

### **Научная новизна результатов и выводов работы.**

Автору удалось провести подробную сравнительную характеристику результатов клинико-anamnestического, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов исследования, а также определить уровень экспрессии генетических маркеров FOXP3, STAT4, интерлейкин (IL)-12 для повышения точности ранней диагностики грибвидного микоза. Принципиально важным является проведение генетического исследования в специализированной лаборатории. Впервые в ходе исследования продемонстрирована высокая диагностическая значимость определения уровня экспрессии гена STAT4 при использовании высокочувствительного метода исследования. Поиск генетических маркеров может быть использован для дифференциальной диагностики ГМ и «клональных дерматозов», а также разработки новых подходов к его терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Установлено, что у больных пятнистой стадии грибвидного микоза по сравнению с больными бляшечным парапсориазом отмечается статистически значимое преобладание уровня экспрессии гена STAT4.

Значимость результатов диссертационной работы Е.В. Грековой оценивается высоко и характеризуется конкретностью практического выхода. В исследовании разработан пошаговый алгоритм диагностики пациентов с ГМ, включая определение уровня экспрессии гена STAT4. Выявленный

диагностический генетический маркер повышает точность диагностики заболевания на ранних стадиях. Автором разработан, обоснован и структурирован новый подход к диагностике больных ГМ, а также разработана методика и эффективная схема комбинированного метода терапии больных ГМ. Установлено, что комбинация ПУВА-терапии и ИФН- $\alpha$  является более эффективной по сравнению с монотерапией ПУВА. Диссертационная работа Грековой Е.В. имеет большое значение для дерматологической практики, так как показывает необходимость ранней диагностики больных ГМ. Своевременное обследование позволит вовремя направить больного к смежным специалистам и начать терапию.

Предложены конкретные рекомендации по диагностике пациентов с ГМ. Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть использованы в научно-исследовательской и клинической практике, а также образовательном процессе кафедры кожных и венерических болезней.

#### **Общая оценка структуры и содержания диссертации.**

Диссертация Грековой Е.В. построена по традиционному плану, изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Автором осуществлен достаточно подробный анализ научной литературы по направлению исследования, отражающий современные представления о методах диагностики и терапии ГМ. Работа хорошо структурирована, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 44 рисунками.

Диссертационное исследование выполнено на достаточном объеме клинического материала (27 больных ГМ, 23 больных бляшечным параспориозом). Представлено достаточно четко описание критериев включения пациентов в исследование, невключения и исключения. Применяемые автором в диссертации клинические, гистологические,

иммуногистохимические и молекулярно-генетические показатели информативны, современны и адекватны поставленным задачам. Выбранные статистические методы исследования позволили правильным образом осуществить обработку полученных результатов и сделать соответствующие выводы. В достаточно подробной форме отражена методология и структура разработанного автором дизайна исследования. Выполнив детальное изучение клиничко-anamnestической характеристики пациентов, автор делает акцент на необходимость сопоставления с результатами гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического обследования. Далее после оценки полученных результатов анализов, пациент направлялся к для дообследования к гематологу.

Заключение обобщает и анализирует полученные данные. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют цели и задачам исследования. Они полностью обоснованы достаточным числом наблюдений, использованием современных клинических, гистологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических методов. Достоверность данных подтверждена статистически. Личный вклад автора в проведенное исследование несомненен.

Автореферат отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций, и 2 статьи в журнале, входящем в Scopus, Web of Science (ИФ=4,284). Результаты диссертации обсуждались на российских и международных научно-практических конференциях. Публикации соответствуют содержанию диссертационной работы. В целом работа соответствует формуле специальности «Кожные и венерические болезни».

### **Замечания.**

Несмотря на то, что в тексте встречаются не очень удачные стилистические обороты, они не снижают общего хорошего впечатления. Принципиальных замечаний по поводу содержания и изложения диссертационной работы нет.

В порядке дискуссии хочется задать несколько вопросов.

1. Необходимо уточнить насколько актуальным на сегодняшний день остается гистологическое исследование кожи при ГМ?

2. Является ли применение ПУВА-терапии для пациентов с ГМ общедоступным во всех регионах РФ?

### **Заключение.**

Диссертация Грековой Екатерины Владимировны на тему «Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики и терапии грибовидного микоза» по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Олисовой Ольги Юрьевны представляет собой самостоятельно выполненную автором научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача по совершенствованию ранней диагностики и терапии грибовидного микоза, имеющей большое значение для дерматологии и гематологии, проведенное на основании комплексного клинико-анамнестического, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического обследования.

Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, являются оригинальными, обоснованными и достоверными, имеют прикладное значение. По актуальности выбранной темы, объему проведенных исследований, их

методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Грековой Е.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (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 медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры кожных и венерических болезней  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская  
академия им. С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации  
доктор медицинских наук



И.Э. Белоусова

« 05 » июля 2019 г.

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6  
тел.: +7 (812) 329-71-36  
e-mail: [vmeda-na@mil.ru](mailto:vmeda-na@mil.ru)

Подпись профессора Белоусовой И.Э. заверяю

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА  
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ



А. ЦЫМБА

