

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 по научной работе
ФГБОУ ВО «Московский Государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Е.А. Вольская



26 «Август» 2018 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Шадыжевой Лейлы Идрисовны на тему
«Совершенствование профилактики обострений атопического
дерматита с учетом молекулярно-генетических и иммунологических
биомаркеров», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.10 – кожные и венерические болезни**

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность работы, выполненной Шадыжевой Л.И. 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 кожных заболеваний и непрерывно растет.

В основе атопического дерматита лежит взаимодействие генетических и экзогенных факторов. Экзогенные ксенобиотики во многом определяют

развитие и тяжесть течения атопического дерматита. Отмечено, что жители мегаполисов чаще страдают аллергическими заболеваниями и причиной этого может быть значительное загрязнение воздуха промышленными выбросами, бытовой химией и т.п. Ключевыми ферментами второй фазы биотрансформации ксенобиотиков в организме человека являются глутатион - S - трансферазы. Также в развитии атопического дерматита свой вклад вносит сопутствующая патология органов пищеварения, выявляемая более чем у 70% подростков. Однако, диагностика ранней субклинической или стертой патологии представляет определенную сложность, поэтому востребованы высокочувствительные и нетрудоемкие методы - такие как определение уровней естественных аутоантител (класса IgG) к тканевым антигенам.

Таким образом, актуальность данной темы состоит в разработке и научном обосновании методов пролонгации клинической ремиссии у подростков и молодых людей, страдающих атопическим дерматитом с учетом полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, кодирующих ферменты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, а также субклинической патологии органов пищеварения.

Новизна исследования и полученных результатов

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 аутоантител 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.

Шадыжевой Л.И. применены современные методики сбора и обработки исходной информации (сбор анамнеза, заполнение регистрационных карт, определение индекса SCORAD, динамическое наблюдение за пациентами), накоплено достаточное число наблюдений (102 пациента подросткового и молодого возраста с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита). Для диагностического обследования пациентов в рамках научной работы использованы современные, полностью соответствующие цели и задачам высокоинформативные методы исследования: молекулярно - генетическое исследование (определение полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* методом полимеразной цепной реакции) и иммунологическое исследование (определение уровней естественных аутоантител к мембранным антигенам клеток органов пищеварения методом твердофазного иммуноферментного анализа).

Корректность проведенного статистического анализа полученных результатов основана на высокоинформативных статистических методах, соответствующих критериям доказательной медицины: параметрические и непараметрические методы статистической обработки данных, критерии Лиллиефорса, Шапиро-Уилка, t-критерий Стьюдента, Манна-Уитни, точный критерий Фишера, метод Каплана-Майера, программно-аналитический комплекс SPSS. Определение связи между параметрами осуществлялось с использованием коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в определении целесообразности принятия персонализированных профилактических мер по ограничению контакта с конкретными экзогенными ксенобиотиками в зависимости от наличия у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста определенных генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* (полиморфные варианты генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* у пациентов с атопическим дерматитом подросткового и молодого возраста встречаются достоверно чаще; $p < 0,0001$), 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-p-бензохинон - для пациентов, имеющих генотип *GSTPVal/Val*.

Показана целесообразность включения в комплексное лечение атопического дерматита энтеросорбирующего средства с детоксикационным и пребиотическим действием.

Данные мероприятия способствуют наступлению более длительной и стойкой ремиссии.

Таким образом, по совокупности проведенных исследований, диссертационная работа, имеет все признаки научной новизны и практической значимости.

Материалы диссертационной работы Шадыжевой Л.И. 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.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, а также разработал его дизайн и 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 (генотипирование *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* – методом ПЦР; определение уровней естественных аутоантител к антигенам органов пищеварения – методом твердофазного ИФА), динамическое наблюдение за пациентами, заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание диссертации выполнены лично автором.

Таким образом, вклад Шадыжевой Л.И. 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 Шадыжевой Л.И. 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. Кроме того, результаты исследования также могут быть использованы в учебных материалах и курсов усовершенствования врачей, при работе с аспирантами и ординаторами.

Содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 152 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, главы «Материалы и методы», описания результатов исследования, обсуждения полученных

результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Содержит 238 источников литературы (81 отечественных и 157 зарубежных авторов), 15 таблиц, 6 рисунков, 6 фотографий.

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

Заключение


Диссертация Шадыжевой Лейлы Идрисовны «Совершенствование профилактики обострений атопического дерматита с учетом молекулярно-генетических и иммунологических биомаркеров» по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни 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 - удлинения сроков ремиссии атопического дерматита у пациентов подросткового и молодого возраста с учетом полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, кодирующих ферменты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и уровней естественных аутоантител к мембранному антигену митохондрий гепатоцитов, клеток стенки желудка и клеток стенки тонкого кишечника. По объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, полученных автором результатов, диссертация Шадыжевой Лейлы Идрисовны соответствует 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.

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 № 15/4 от « 23 » ноября 2018 года.

Профессор кафедры
кожных и венерических болезней
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор


Трофимова Ирина Борисовна

14.01.10 – кожные и венерические болезни
127473, г. Москва, ул. Делегатская д. 20, стр. 1
Тел.: +7 (495) 609-67-00

Подпись д.м.н. профессора Трофимовой И.Б.
«заверяю»
ученый секретарь ФГБОУ ВО
МГМСУ им. Е.А. Евдокимова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович