

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 208.115.01 НА БАЗЕ ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК.

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 14.09.2016 г. № 3

О присуждении Черныш Екатерине Сергеевне, гражданке РФ, ученой  
степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, принята к защите «29» июня 2016 г. протокол № \_ диссертационным советом Д 208.115.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6. Приказ Минобрнауки России от 11.04.2012 г. №105/НК).

Соискатель, Черныш Екатерина Сергеевна, 1987 года рождения, в 2011 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело». С 2011 по 2013 гг. обучалась в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в ординатуре на кафедре дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования

врачей. В период подготовки диссертации Черныш Е.С. являлась аспирантом кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» с 2013 года. С августа 2016 года по настоящее время Черныш Екатерина Сергеевна работает врачом-дерматовенерологом в Государственном автономном учреждении здравоохранения Московской области «Одинцовский кожно-венерологический диспансер».

Диссертация выполнена в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" и отделе клинической патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Махнева Наталия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Научный консультант - Белецкая Людмила Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Белоусова Ирена Эдуардовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения

высшего профессионального образования "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации.

2. Теплюк Наталия Павловна - доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Красноярск, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф. В.И. Прохоренкова Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации Карачевой Юлией Викторовной, и утвержденным доктором медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология), профессором, проректором по научной работе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации Петровой Мариной Михайловной, указала, что по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Черныш Е.С. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013

г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и может быть рекомендована к публичной защите по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Соискатель имеет 15 опубликованных научных работ, из них 7 – в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1.Махнева Н.В. Особенности манифестации и диагностики болезни Хейли-Хейли у больных Московской области / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015 г. – № 4. – С. 24-28.
- 2.Махнева Н.В. Болезнь Хейли-Хейли: эпидемиология и характер клинического течения / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015г. – № 5. – С. 16-21.
- 3.Махнева Н.В. Роль кальциевых насосов аппарата Гольджи и иммунной системы в патогенезе Семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015 г. – № 6. – С. 18-25.
- 4.N.V. Makhneva. Antibodies to some antigens of heart structures in patients with Hailey-Hailey disease / N.V. Makhneva, E.S. Chernysh, V.A. Zaidenov, L.V. Beletskaya - // International Journal on Immunorehabilitation. Proceedings and abstracts X World Congress On Asthma, COPD & Immunopathology. XXII World Congress On Clinical Pathology And Rehabilitation In Medicine. Dubai, UAE. February 6-9, 2016. Edited by Professor Revaz I. Sepiashvili. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 89.
- 5.Махнева Н.В. Иммуноморфологическая картина при доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Сборник тезисов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2016 г., – С. 18.

6.Махнева Н.В. Иммунные комплексы в клинически интактных и пораженных участках кожи у больных, страдающих семейной доброкачественной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Сборник статей Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов "Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии", Москва, 2016 г. – С. 35-37.

7.Махнева Н.В. Молекулярно-биологическая характеристика ряда структур системы межклеточного соединения при болезни Хейли-Хейли/ Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Тезисы научных работ XVI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов, Москва, 2016 г. – С. 23.

На автореферат поступили отзывы:

от доктора медицинских наук, профессора Бакулева А.Л., профессора кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России,

от доктора медицинских наук, профессора Заславского Д.В., профессора кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главного дерматовенеролога и косметолога Северо-Западного Федерального округа,

от доктора медицинских наук Лезвинской Е.М., врача-дерматовенеролога ГБУЗ МО МОККВД,

от доктора медицинских наук, профессора Соколовского Е.В., заведующего кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Полученные отзывы отмечают диссертацию Черныш Е.С. как законченную научно-квалификационную работу, критических замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается соответствием требованиям п. 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, наличием научных работ по теме диссертационной работы за последние 5 лет.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований усовершенствована диагностика болезни Хейли-Хейли.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Диссертантом установлено, что болезнью Хейли-Хейли страдают чаще женщины (соотношение женщин к мужчинам 1,4:1). Выявлены различия клинической картины в разные периоды заболевания: поражение кожи туловища у 57,1% женщин и естественных складок у 60% мужчин, наличие пузырьков (77,8 %) и эритематозных пятен ( 30,6% ) в период манифестации заболевания. Установлено, что в период обострения патологический процесс у большинства пациентов (66,7%) носит распространенный характер с поражением нескольких анатомических областей.

Диссертантом выявлено, что сроки постановки диагноза с момента манифестации составляет в среднем  $13,6 \pm 12,3$  года. Основной причиной позднего установления диагноза является отсутствие специфического клинического признака болезни Хейли-Хейли (инфильтрированные бляшки с глубокими извилистыми трещинами) в момент ее манифестации, которое у 38,9% больных удлиняет сроки постановки точного диагноза в среднем до 5 лет.

Диссертантом изучены факторы, способствующие развитию заболевания: психо-эмоциональное перенапряжение и механическая травматизация кожи (по 25%), инсоляция (19,4%).

Диссертантом впервые выявлены циркулирующие IgG у 81,3% больных ( $p < 0,0005$ ) к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, а также к ряду тканевых компонентов эпидермиса и дермы (ядерные компоненты кератиноцитов, базальная мембрана эпидермиса и волосяных фолликулов, компоненты ретикулярного слоя дермы, изотропные диски гладкой мускулатуры и эндотелий капилляров кожи) в титре от 1:8 до 1:2560; дополнительные антитела к антигенам некоторых структур сердца (саркоlemma и саркомеры кардиомиоцитов, эндотелий капилляров миокарда) в титре от 1:80 до 1:1280; фиксированные IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса у 83,3% больных ( $p < 0,0005$ ).

Диссертантом установлено нарушение экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) и цитоскелета (цитокератина 5) многослойного плоского эпителия, вплоть до исчезновения и проявлением в местах не типичной локализации (цитоплазма, вокруг и/или внутри ядер кератиноцитов, скопление в роговом слое и на поверхности кожи) ( $p < 0,05$ ), у больных Хейли-Хейли и здоровых родственников ( $p < 0,05$ ).

Диссертантом установлен факт участия ранних компонентов комплемента (C3 компонент комплемента, выявлен в 50% случаев) в патогенезе болезни Хейли-Хейли.

Диссертантом определено, что выявление циркулирующих и фиксированных IgG к антигенам десмосомального аппарата, циркулирующих IgG к антигенам миокарда и его компонентов, нарушений экспрессии десмосомального аппарата и цитоскелета может служить предикторами данного буллезного дерматоза у клинически здоровых родственников.

Диссертантом предложены дополнительные диагностические критерии дифференциальной диагностики болезни Хейли-Хейли: наличие циркулирующих и фиксированных антител к антигенам различных структур

эпидермиса, дермы и миокарда, а также нарушения экспрессии кадгеринового комплекса, плакоглобина, десмосомального протеина и цитокератина 5.

Диссертантом модифицирована методика проведения исследования непрямой иммунофлюоресценции с помощью подбора дополнительных условий, позволяющая выявлять слабоаффинные циркулирующие антитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса.

Значение полученных диссертантом результатов исследования для практики подтверждается тем, что усовершенствована диагностика болезни Хейли-Хейли на основании изучения клинических особенностей развития и течения данного заболевания, выявления циркулирующих и фиксированных антител к антигенам тканевых структур кожи с помощью прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции и определения экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ГБУЗ МО МОККВД и ГАУЗ МО «Королёвский кожно-венерологический диспансер», используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: Разработан патент «Способ подготовки пробы для проведения иммунофлюоресцентного исследования при диагностике болезни Хейли-Хейли» (заявка на № 2015144570/15 (068612) от 16.10.2015)

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достаточный объем клинического материала, высокий методический уровень работы, современные методы исследований, применение статистической



обработки данных дают основание считать научные положения и выводы достоверными и обоснованными.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, ведении пациентов, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Диссертантом самостоятельно проанализированы, систематизированы и статистически обработаны результаты клинико-лабораторных исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертация затрагивает основные вопросы поставленной научной цели и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, концептуальности и взаимосвязи выводов. Автореферат отражает основные положения диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Черныш Екатерины Сергеевны «Клинико-морфологические и иммунологические аспекты болезни Хейли-Хейли», выполненная под руководством доктора медицинских наук Махневой Наталии Викторовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, заключающаяся в усовершенствовании диагностики болезни Хейли-Хейли. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют важное значение для дерматовенерологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Черныш Е.С. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На заседании 14.09.2016 года диссертационный совет принял решение присудить Черныш Екатерине Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них докторов медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни – 19 участвовавших в заседании, из 25 входящих, в состав совета проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней -1.

Председатель диссертационного совета  
д.м.н., академик РАН



Кубанова А.А.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.м.н.

Карамова А.Э.

14.09.2016 г.