

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ключаревой Светланы Викторовны на диссертационную работу Деминой Ольги Михайловны «Молекулярно-генетические механизмы развития и иммуногистохимические характеристики акне с прогрессивным течением» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертация посвящена актуальной проблеме - изучению патогенеза тяжелых форм акне. Акне с прогрессивным течением является одной из наиболее значимых проблем современной дерматовенерологии в связи с высокой распространённостью заболевания, хроническим рецидивирующим течением и нередким развитием тяжёлых, торпидных форм, резистентных к стандартным методам терапии. Тяжелые формы акне представляют собой сложное воспалительное заболевание кожи, развитие которого связано с множеством факторов, включая иммунологические, гормональные и генетические механизмы. Исследования в этой области сложных взаимодействий требует применения современных методов, таких как клиничко-морфологические и иммуногистохимические исследования. Подобные исследования помогут не только выявить молекулярные детерминанты акне, но и понять взаимодействие различных биологических путей, таких как воспалительные и иммунные реакции.

В представленной работе изучался комплекс молекулярно-генетических, иммунологических и иммуногистохимических параметров и их патогенетическое значение в развитии акне с прогрессивным течением. На основе проведенного Деминой О.М. анализа разработаны высокоинформативные маркеры, которые смогут прогнозировать развитие акне и его течение.

Учитывая все изложенное, выбранная автором тема диссертационной работы представляется чрезвычайно актуальной с научной и практической точек зрения.

Соответствие темы диссертации указанным специальностям

Диссертация соответствует специальностям 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) (направления исследования: №2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии, №4. Исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (регенерации, репродукции, старении, нейроэндокринных взаимодействиях, взаимодействии с микробиомом и др.), №5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний, №6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов, №8. Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы); 3.1.23. Дерматовенерология (направления исследования: №2. Этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными проявлениями заболеваний, №4. Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП).

Основные результаты диссертационной работы

В диссертационной работе представлен комплексный анализ клинических, иммунологических, молекулярно-генетических и морфологических характеристик акне с прогрессивным течением у 309 пациентов (2011–2024 гг.) и 79 условно здоровых лиц. В исследование включены 309 пациентов с акне тяжёлого течения (153 женщины и 156 мужчин). Заболевание чаще дебютировало в 13–15 лет (48,9%), у мужчин несколько раньше, чем у женщин; средняя длительность заболевания составляла 4–6 лет. Гендерные различия выявлены в клинических формах: у женщин преобладали тяжёлые папуло-пустулёзные и узловатые акне

умеренной степени (62,1%), у мужчин — узловатые и конглобатные формы (62,8%). Рецидивы после системного изотретиноина наступали в среднем через 18 мес., после КОК — через 21 мес. с достоверной связью с семейной отягощённостью (особенно при акне у брата, ОШ≈1,99).

У большинства пациентов выявлена коморбидная патология (82,2%), преимущественно заболевания ЖКТ (79,3%; ОШ≈4,35), реже — патология дыхательной, эндокринной и мочеполовой систем, а также кожные проявления (гирсутизм, андрогенная алопеция, стрии), достоверно повышающие риск тяжёлого течения. Основные биохимические показатели сыворотки крови (липидный спектр, белок) в целом соответствовали норме, значимо выше уровень ЛПВП у женщин. Корреляционный анализ показал связь рецидивов с семейной отягощённостью и предшествующей системной терапией, что подчёркивает роль генетических и анамнестических факторов риска. Иммунологические исследования с использованием мультиплексного анализа выявили дисбаланс цитокинового профиля, включающий активацию провоспалительных звеньев (IL-2, IL-12, IFN) и недостаточность противовоспалительных механизмов (IL-10). Молекулярно-генетические исследования продемонстрировали ассоциации повышенной экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* с тяжестью дерматоза и позволили выделить функционально значимые однонуклеотидные полиморфизмы в генах, связанных с воспалением, липидным обменом и эпигенетической регуляцией. Иммуногистохимические исследования кожи впервые комплексно охарактеризовали экспрессию рецепторов андрогенов, эстрогенов, EGFR, c-MYC и β-катенина, показав их роль в гиперплазии сальных желез и формировании тяжёлых форм заболевания. На основе логистической регрессии и биоинформационного анализа автором разработаны предиктивные модели, позволяющие выделять кластеры генетических и иммуногистохимических маркеров, ассоциированных с прогрессивным течением акне, что открывает перспективы персонализированного прогнозирования риска рецидивов и оптимизации лечебно-реабилитационных подходов. Согласованность клинических, лабораторных и генетических данных повышает степень обоснованности выводов. Ограничением исследования является проведение NGS-анализа в рамках одной популяции и необходимость последующей валидации выявленных генетических кластеров на независимых выборках, однако, данное ограничение не снижает научной и практической значимости работы.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа О.М. Деминой выполнена на высоком научно-методическом уровне. Цель и задачи четко сформулированы. В работе использованы современные методы исследования, выполненные на сертифицированном оборудовании, полностью соответствуют цели и поставленным задачам. Полученные данные обработаны с применением адекватных статистических методов и достоверны.

Научная новизна диссертационной работы

Сформулирована научная концепция взаимосвязи факторов врожденного иммунитета, экспрессии генов и иммуногистохимических маркеров, вовлеченных в регуляцию воспаления при акне тяжелого течения;

В данном исследовании впервые была детализирована роль цитокинов семейства IL-10 и интерферонов III типа в патогенезе акне, что подчеркивает важность воспалительных процессов в развитии этого кожного заболевания. В частности, среди провоспалительных цитокинов выделены IL10, IL19, IL22, IL26, а также интерфероны IFN- λ 2 (IL-28A) и IFN- λ 1 (IL-29). Эти молекулы участвуют в хронизации воспаления, антимикробной активности, патологическом фолликулярном гиперкератозе и ингибировании ангиогенеза.

Впервые проведено систематическое изучение роли полиморфных локусов генов, ассоциированных с иммунным ответом и стероидогенезом, в развитии акне в российской популяции. Выявлены специфические корреляции между генетическими вариантами, иммунными нарушениями и клиническими проявлениями заболевания, что позволило выделить группы пациентов с различным риском развития тяжелых форм акне.

На основе собранных данных разработан комплекс математических моделей, которые позволяют прогнозировать риск развития тяжелого течения акне, учитывая значимые иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические параметры. Эти модели могут стать важным инструментом для персонализированного подхода к диагностике и лечению акне.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость работы заключается в создании

оригинальная научная гипотеза о регуляторных механизмах патогенеза акне с прогрессивным течением.

Выявлено, что патогенез акне обусловлен сложными регуляторными процессами, включающими секрецию IL-2, цитокинов семейства IL-10 и IL-12, интерферонов III типа, повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4*, участие полиморфных локусов в 20 групп генов, дифференцированная экспрессия рецепторов половых гормонов (андрогенов, эстрогенов и прогестерона), лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR и бета-катенина.

Полученные данные значительно расширяют понимание молекулярных основ формирования акне. Предоставлен набор математических моделей, позволяющих прогнозировать развитие заболевания на ранних стадиях, что может быть использовано для своевременной диагностики и разработки новых терапевтических стратегий.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Проведенное исследование имеет большую научную и практическую значимость. Полученные впервые обширные результаты исследования, направленного на изучение различных молекулярных механизмов и генетических факторов, связанных с развитием тяжелой формы акне, безусловно, являются фундаментальными.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности использования полученных результатов для совершенствования диагностики, прогноза и тактики лечения акне с прогрессивным течением. Выявленные клинические, иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические маркеры позволяют определять предикторы тяжёлого течения и рецидивирования заболевания, что создаёт основу для персонализированного прогнозирования и подбора оптимальной терапевтической стратегии.

Результаты исследования полиморфных локусов генов, определяющих функцию липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов

свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции открывают новые перспективы о генетической детерминированности развития тяжелой формы акне.

Автором была впервые выявлена дифференцированная экспрессия рецепторов андрогенов, эстрогенов и прогестерона в коже пациентов с акне. Также впервые определено значение таких регуляторных молекул, как лангерин, фактор транскрипции c-MYC, EGFR и бета-катенин, что указывает на сложные взаимосвязи между различными сигнальными путями и процессами в коже. Автором разработаны математические модели, которые позволяют прогнозировать риск развития тяжелой формы акне, что может стать важным инструментом для клинической практики. Полученные результаты подчеркивают мультифакторный характер акне и важность интегрированного подхода к его изучению и лечению. Эти научные достижения могут способствовать улучшению методов диагностики и терапии этого распространенного кожного заболевания.

Разработанные предиктивные модели на основе однофакторной и многофакторной логистической регрессии и биоинформационного анализа могут быть применены в клинической практике для стратификации пациентов по риску прогрессирования дерматоза и индивидуализации лечебно-реабилитационных мероприятий. Полученные данные также могут быть использованы в клинических рекомендациях и при разработке алгоритмов динамического наблюдения за пациентами с тяжёлыми формами акне.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 391 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и литературы, приложения с панелью 711 исследованных генов. Работа иллюстрирована 108 таблицами и 61 рисунком. Список цитируемой литературы включает 397 источников (52 отечественных и 345 зарубежных).

Во «Введении» логично и на высоком современном уровне знаний обоснована актуальность темы и целесообразность настоящего исследования.

Цель работы сформулирована ясно и точно. Задачи корректны и соответствуют цели исследования.

В «Обзоре литературы» приводится подробный и конструктивный анализ данных литературы по теме диссертационной работы. Излагается современное состояние проблемы о факторах патогенеза акне. Обзор написан хорошим литературным языком и читается с большим интересом.

В «Материалах и методах исследований» дана подробная характеристика использованных методов, включая клиничко-анамнестический, лабораторный, молекулярно-генетический, иммунологический, гистологический и иммуногистохимический (ИГХ). Критерии включения и не включения сформулированы четко, что позволило автору сформировать качественную базу данных. Использованные методы статистического анализа адекватны и позволили получить достоверные результаты.

«Результаты собственных исследований» изложены подробно, последовательно и логично. Обсуждение полученных результатов дает полное представление о трактовке происходящих процессов по сравнению с ранее опубликованными исследованиями. Явно заметен авторский вклад в анализируемые положения. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Выводы полностью обоснованы результатами исследования и четко сформулированы.

Материалы диссертации обсуждены на российских и международных конгрессах и форумах. Основное содержание диссертации опубликовано в 52 печатных работах, из них 23 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых для опубликования основных результатов докторских и кандидатских диссертаций, 2 патента РФ, 3 главы в рецензируемых монографиях, 1 учебное пособие, 2 статьи в периодической научной печати, 21 публикация в материалах конгрессов и конференций.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Деминой Ольги Михайловны «Молекулярно-генетические механизмы развития и иммуногистохимические характеристики акне с прогредиентным течением» на соискание ученой

степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.23. Дерматовенерология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области иммунологии и дерматовенерологии: установлены новые сведения о патогенетических механизмах акне тяжелого течения с детализацией роли иммунных факторов: цитокинов IL-2, семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26), семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и интерферонов III типа (IL-28A / IFN-λ2, IL-29 / IFN-λ1); впервые представлены молекулярно-генетические механизмы с описанием особенностей распределения полиморфных локусов генов, определяющих функцию липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции; впервые представлена детализированная характеристика экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в коже у пациентов с акне тяжелого течения и установлены достоверные различия в экспрессии в структурных паттернах; разработанный комплекс математических моделей прогноза риска формирования тяжелого течения акне с применением алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, дерева решений, MLP LASSO, RF и XGB показал высокую прогностическую значимость, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

Диссертационная работа Деминой О.М. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в ред. постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. № 751, от

