

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Продеуса Андрея Петровича 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 диссертации

Представленная диссертационная работа О.М. Деминой посвящена актуальной теме – исследованию патогенеза акне тяжелого течения. В последние годы была сформулирована концепция, что акне представляет собой заболевание, при котором задействованы различные механизмы воспаления и иммунной реакции. Имеются данные о том, что ингибирование путей TLR4, NF-κB, p38 MAPK, а также секреции ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНОα может являться механизмом терапевтического действия при акне. Однако механизм активации воспалительной реакции при акне еще не до конца ясен, что определяет актуальность настоящей работы.

Современные подходы к пониманию роли иммунной системы в патогенезе акне в представленной диссертационной работе О.М. Деминой являются актуальными. Кроме того, исследования, касающиеся активации TLR2 и TLR4, подчеркивают важность распознавания патогенов и запуска воспалительных каскадов, что ведет к секреции провоспалительных цитокинов. Эти цитокины не только способствуют воспалению, но и могут вызывать повреждение тканей, ухудшая состояние кожи. Имеется предположение, что в патогенезе акне играет значение полигенное наследование или имеется взаимодействие между несколькими генами и факторами окружающей среды. Однако количество исследований, посвященных генетическим вариантам, связанным с акне, ограничено, что определяет актуальность данного исследования. Регуляция работы СЖ

опосредуется ее рецепторами, включая рецепторы гормонов, факторов роста, цитокинов. Показано, что андрогены активируют незрелые себоциты и процесс их направленной липогенной дифференцировки, что обусловлено повышением экспрессии генов, потенциально связанных с дифференцировкой себоцитов. При этом данные по изучению иммуногистохимической экспрессии рецепторов половых гормонов в коже при акне тяжелого течения в доступной литературе отсутствуют. Также отсутствует анализ ИГХ-предикторов развития акне. Понимание иммунологических и молекулярно-генетических основ акне не только поможет в улучшении диагностики и прогнозирования заболевания, но также откроет новые перспективы для разработки персонализированных методов лечения, основанных на генетическом профиле пациента.

Таким образом, в результате диссертационного исследования О.М. Деминой получены новые данные о патогенетических механизмах развития акне тяжелого течения, что будет способствовать созданию более эффективных и индивидуализированных подходов к лечению.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа О.М. Деминой является несомненно актуальной.

#### **Соответствие темы диссертации научным 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**

Научная работа О.М. Деминой представляет собой значимый вклад в изучение акне с прогрессивным течением. Проведенное проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование включило 388 человек в возраст 15-46 лет (средний возраст 21,0 [18,0; 27,0]), которые были разделены на 2 группы: основную (309 пациентов с тяжелым течением акне и группу сравнения (79 условно здоровых лиц). В результате проведенного исследования выявлены важные клинико-эпидемиологические особенности тяжелой степени акне, что стало значительным вкладом в понимание патогенеза этого дерматоза. В работе установлено, что воспалительные факторы играют ключевую роль в развитии тяжелой формы акне, существенно влияя на иммунный баланс. Впервые обнаружено увеличение провоспалительных цитокинов (таких как IL-2, IL-12 и IL-22) и недостаточная активность противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-19), что указывает на преобладание воспалительных процессов, связанных с заболеванием. Также обратило на себя внимание впервые выявленное активирование интерферонов III типа, что может свидетельствовать о более

сложных механизмах иммунного ответа, вовлечённых в патогенез акне. Впервые уточнена роль цитокинов семейства IL-10, что открывает новые перспективы для исследований в данной области. Интересным аспектом работы стало выявление особенностей экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* у пациентов с акне тяжелого течения, что указывает на их возможное участие в патогенетических механизмах воспаления при данном заболевании. Впервые проведенное широкомасштабное молекулярно-генетическое исследование 711 генов, связанных с развитием акне. Кроме того, автор впервые исследовал экспрессию андрогеновых, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в коже, определив их возможное влияние на гормональные аспекты болезни. Впервые проведенная оценка экспрессии молекул, таких как лангерин, c-MYC, EGFR и бета-катенин, показала их связь с процессами клеточной дифференцировки и воспаления.

Разработка многофакторного анализа для оценки риска развития тяжелых форм акне представляет собой важный этап персонализированной диагностики и терапии акне. Прогностические модели, такие как МЛР, ДР, МЛР LASSO, RF и XGB внедряют современные методы машинного обучения для анализа сложных данных, что позволит учитывать множество переменных одновременно и выявлять наиболее значимые факторы риска.

Использование комплексного подхода, предложенного в диссертационной работе О.М. Деминой, включающего клинико-лабораторные, иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы, позволяет получить более полное представление о факторах, влияющих на развитие акне.

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Проведенное исследование четко спланировано. Цели и задачи грамотно поставлены и реализованы. В ходе работы были применены современные методы исследования с применением сертифицированного оборудования.

Статистическая обработка данных корректна, использованы адекватные методы статистики, достоверность результатов исследования подтверждена.

### **Научная новизна диссертационной работы**

Предложенная концептуальная модель патогенеза акне представляет собой значительный вклад в понимание развития этого распространенного дерматоза.

Впервые в детализированной модели указана ключевая роль цитокинов, включая IL-10, IL-19, IL-22, IL-26 и интерфероны III типа (IL-28A/IFN- $\lambda$ 2 и IL-29/IFN- $\lambda$ 1), которые участвуют в воспалительном процессе, а также способствуют хронизации воспаления, антимикробной активности и гиперкератозу, что указывает на их важность в патогенезе акне.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование 711 генах у пациентов с тяжелым течением акне позволило выявить более 450 полиморфизмов, что открывает новые горизонты для понимания наследственной предрасположенности и молекулярных механизмов, участвующих в развитии заболевания.

Оценка дифференцированной экспрессии андрогеновых, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, лангерина, c-MYC, EGFR и бета-катенина значительно расширяет представление регуляторных механизмах акне.

Впервые разработан комплекс математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения, с учетом выявленных параметров иммунного, генетического и иммуногистохимического кластеров.

### **Теоретическая значимость диссертационной работы**

Теоретическая значимость диссертационной работы состоит в расширении представлений о патогенезе акне с прогрессивным течением за счёт комплексного изучения клинических, иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических характеристик

заболевания. Полученные данные позволили уточнить роль генетических факторов, включая функционально значимые однонуклеотидные полиморфизмы 20 групп генов и экспрессию генов *TLR2* и *TLR4*, а также выявить их связь с иммунным ответом и риском тяжёлого течения дерматоза. Проведённая иммуногистохимическая характеристика кожи продемонстрировала вовлечение рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, EGFR, c-MYC и бета-катенина в процессы гиперплазии сальных желёз и формирование торпидных форм акне, что углубляет понимание молекулярных и клеточных механизмов заболевания. Предложенные математические модели прогноза могут быть интегрированы в клиническую практику для раннего выявления пациентов с высоким риском развития осложненного течения акне, что позволит повысить эффективность профилактических мероприятий и лечебных стратегий. Результаты работы формируют научную основу для дальнейшего изучения генетической и иммунной регуляции воспаления в коже и разработки персонализированных подходов к прогнозированию течения акне.

### **Научно-практическая значимость диссертационной работы**

Диссертационная работа представляет собой обширный и глубокий анализ патогенеза акне, основанный на иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических данных.

Данное исследование расширяет понимание механизмов развития тяжелых форм акне, выявляя новые аспекты иммунологической регуляции и патогенеза. В работе впервые показана повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов IL-2, IL-12, IL-10, а также активность генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови пациентов с тяжелым акне, что свидетельствует о роли врожденного иммунитета в хроническом воспалении. Особенно значимо увеличение *TLR4*, активирующегося не только бактериальными компонентами, но и молекулами повреждения, что подчеркивает его важность в патогенезе дерматоза.

Автором проведено молекулярно-генетическое исследование с применением высокоинформативных методов, которое впервые включило анализ полиморфных локусов генов, определяющие 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, что раскрывает новые данные о генетических механизмах акне. Впервые проведена оценка регуляторного потенциала с использованием базы данных HaploReg (v4.1), которая выявила наиболее значимые показатели регуляторного потенциала в 14 SNPs 12 генов (в 1 гене – диагностировано 3 SNPs, в 1 гене – 2 SNPs). Высокий уровень значимости регуляторного эффекта выявлен для 2 SNPs гена *LYST* (rs6696123, rs3820553), rs217086 *CTSC*, 3 SNPs гена *KMT2D* (rs3741622, rs3782357, rs2241726), rs1130741 *MPI*, rs1050113 *MYH11*, rs1047833 *MAP3K14*, rs7255265 *TICAM1*, rs13181 *ERCC2*, для rs1042821 *MSH6*, rs699664 *GGCX*, rs2235321 *TMPRSS6*, rs10062086 *NSUN2*. Также диссертантом проведен анализ предикторного потенциала в 9 генах-кандидатах *SMPD1*, *CTSC*, *MSH6*, *GGCX*, *SLC45A2*, *AP3B1*, *NSD1*, *ERCC2*, *MYO5A* достоверно ассоциированных с тяжелой формой акне, который установил достоверное влияние выявленных SNPs генов rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1* на дисбаланс синтеза и продукции регулируемого данными генами белков, что является одним из патогенетических механизмов акне тяжелого течения.

Исследование впервые выявило дифференцированную экспрессию рецепторов половых гормонов (андрогенов, эстрогенов, прогестерона),

лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в коже пациентов с акне тяжелого течения.

Комплекс разработанных прогностических моделей МЛР, ДР, МЛР LASSO, RF и XGB, показал высокую прогностическую значимость при прогнозе риска формирования акне тяжелого течения. Среди всех модель XGB является наиболее высокоинформативной с высокой точностью 98,7% [96,2; 100,0]%, чувствительностью 98,4% [95,3; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%, ROC-AUC = 100,0% [100,0; 100,0]%. Полученная модель отличного качества ( $> 90\%$ ), т.к. ROC-AUC составила 1,00

Таким образом, результаты диссертационного исследования являются основой новой теоретической модели патогенеза акне, которая учитывает сложное взаимодействие генетических, иммунологических и клеточно-молекулярных процессов. Это создает основу для дальнейших исследований в области диагностики и терапии акне, а также для разработки новых подходов к целевой терапии, направленной на значимые молекулы и пути, участвующие в патогенезе данного заболевания.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и литературы, одного приложения. Работа изложена на 391 странице машинописного текста и проиллюстрирована 108 таблицами и 61 рисунком. Список литературы включает 397 источников (52 отечественных и 345 зарубежных).

Во введении последовательно обосновывается актуальность исследования, обозначена степень разработанности темы исследования, указаны цель и задачи исследования, приведены научная новизна и

практическая значимость, методология и методы исследования, приведены выносимые на защиту положения, аспекты внедрения результатов работы в практику, обоснована степень достоверности исследования.

«Обзор литературы» написан хорошим научным литературным языком с использованием современных отечественных и зарубежных источников с подробным анализом данных литературы по теме диссертационной работы. Обзор литературы выстроен логично, изложен современным научным языком, описанные данные структурированы на разделы, которые содержат актуальные сведения о роли иммунной системы, механизмах регуляции воспаления, молекулярно-генетических аспектах патогенеза акне, коморбидности и ее значения при акне, гистоморфологической и иммуногистохимической характеристикам изменений кожи при акне.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны использованные клиничко-anamнестические, лабораторные, иммунологические, молекулярно-генетические, иммуногистохимические и статистические методы. Критерии включения и не включения четко сформулированы. Это позволило качественно собрать материал и разносторонне проанализировать полученные данные с помощью современных статистических методов.

«Результаты собственных исследований» включают описание большого объема информации. Анализируемый материал крайне обширен и разнообразен, однако, благодаря четкости и логике изложения, удобному представлению четко структурирован. Приводится детальный анализ клиничко-эпидемиологических особенностей акне тяжелого течения, результаты исследований иммунных факторов патогенеза акне, молекулярно-генетических факторов, патогенетически значимых гистоморфологических и иммуногистохимических факторов акне.

«Обсуждение полученных результатов» дает полное представление о трактовке происходящих процессов по сравнению с ранее опубликованными исследованиями. Такой детальный и всесторонний анализ позволил автору подчеркнуть новизну и научно-практическую значимость результатов

исследования.

«Заключение» содержит обобщение результатов, выводы и практические рекомендации, направленные на прогнозирование и персонализацию лечения пациентов с тяжёлыми формами акне. Выводы полностью обоснованы результатами исследования и четко сформулированы.

Такой интегрированный подход, учитывающий взаимодействие между различными факторами представляет собой значительный вклад в изучение патогенеза акне и открывает новые перспективы для разработки эффективных методов диагностики, профилактики и лечения этого распространенного дерматоза.

Материалы диссертации доложены и 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 прогрессивным 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: представлена концептуальная схема иммунопатогенеза акне тяжелого

течения: установлено патогенетическое значение роль 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 дана характеристика молекулярно-генетических механизмов и представлено распределение 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 представлено описание дифференцированной экспрессия рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в коже у пациентов с акне тяжелого течения и установлена их патогенетическая значимость; на основании алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, дерева решений, MLP LASSO, RF и XGB разработан комплекс математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения с высокой прогностической значимостью, 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 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690,

26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 26.01.2023 г. №101, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 №1382), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.23. Дерматовенерология.

Доктор медицинских наук («14.00.09 – Педиатрия», «14.00.36 – Аллергология и иммунология»), профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

Продеус Андрей Петрович  
«26» декабрь 2025 г

Подпись А.П. Продеуса заверяю:

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»), доктор медицинских наук



Черкасова Анна Евгеньевна

«26» декабрь 2025 г

141009, Российская Федерация,  
Московская область, городской округ Мытищи, город Мытищи,  
ул. Коминтерна, владение 24А, строение 1  
Тел.: +7 (498) 699-53-10,  
сайт: <https://nikid.ru/>, e-mail: [cpmk@nikid.ru](mailto:cpmk@nikid.ru)