

Отзыв официального оппонента

**доктора медицинских наук, профессора Ревякиной Веры Афанасьевны
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 диссертационной работы

Актуальность диссертационной работы О.М. Деминой не вызывает сомнений. Акне поражает до 85% лиц трудоспособного возраста, оказывая значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, обуславливая как медицинские, так и социальные последствия. Патогенез акне имеет сложный многофакторный характер и включает иммунные, гормональные, микробиологические и генетические звенья, однако механизмы, определяющие тяжесть течения и торпидность к лечению, остаются недостаточно изученными. К настоящему времени данные о молекулярно-генетических факторах, однонуклеотидных полиморфизмах и их роли в иммунной регуляции воспаления носят фрагментарный и противоречивый характер. Иммуногистохимические маркеры, отражающие активность сальных желез, экспрессию рецепторов половых гормонов и ключевых сигнальных молекул, до настоящего времени не получили комплексной оценки в контексте прогрессирующих форм заболевания. Уточнение молекулярно-генетических и иммуногистохимических характеристик акне с прогрессивным течением позволит выявить предикторы тяжёлого течения, обосновать персонализированные подходы к прогнозированию заболевания и оптимизировать тактику лечения и реабилитации пациентов.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа О.М. Деминой представляется актуальной.

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 диссертационном исследовании представлены новые данные о патогенезе акне с прогрессивным течением. Работа основана на результатах проспективного открытого нерандомизированного одноцентрового сравнительного исследования 388 человек в возраст 15-46 лет (средний возраст 21,0 [18,0; 27,0]). Выявлены гендерные особенности акне тяжелого течения: у мужчин наблюдается более раннее начало, у женщин

длительность акне достоверно превышает аналогичный показатель у мужчин. При этом тяжелое течение заболевания в дебюте фиксировалось с одинаковой частотой у обоих полов. Наличие акне у брата повышает риск развития заболевания в 1,99 раза.

Иммунологические исследования уровней цитокинов и интерферонов в сыворотке крови пациентов с тяжелой формой акне продемонстрировали наличие иммунного дисбаланса, связанного с недостаточной регуляцией цитокинов. Повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови была значительно выше у пациентов с тяжелой формой акне, что может указывать на активацию иммунного ответа.

Молекулярно-генетическое исследование впервые включило анализ 711 генов и автором выявлено около 20,000 полиморфизмов, связанных с развитием заболевания. Итоговый анализ выявил 876 молекулярно-генетических дефектов (SNP и мутаций) в 353 генах, которые имеют достоверную ассоциацию с тяжелой формой акне ($p < 0,05$). Из них 493 генетических дефекта (SNP и мутации) в 198 генах продемонстрировали значительное влияние на развитие акне, что подтверждается анализом *p-value* для отношения шансов ($p < 0,05$). В последующем проведен углубленный анализ 113 генов, которые были сгруппированы на основе их функциональной значимости и влияния на патогенетические механизмы течения заболевания, что позволило сформировать 20 групп.

Важным научным результатом работы О.М. Деминой стало исследование экспрессии андрогеновых, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в различных паттернах в коже пациентов с тяжелой степенью акне. Эти данные могут оказать влияние на понимание гормональных механизмов, связанных с акне. Кроме того, оценка экспрессии таких маркеров, как лангерин, *c-MYC*, *EGFR* и бета-катенин, выявила их возможную связь с клеточной дифференцировкой, пролиферацией и воспалением, что может открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий. Высокая прогностическая значимость разработанных моделей открывает новые возможности для индивидуализированного подхода в лечении акне, позволяя врачам заранее

оценивать риск развития тяжелых форм заболевания и своевременно вводить меры профилактики или коррекции. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать улучшению клинических исходов и повышению качества жизни пациентов с акне.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне на специализированном оборудовании, прошедшем сертификацию. В работе использованы современные методы исследования, адекватные четко сформулированным цели и задачам. Проведенное исследование грамотно спланировано, полученные результаты проанализированы с помощью адекватных статистических методов и достоверны.

Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна диссертационной работы заключается в комплексном изучении клинических, иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических характеристик акне с прогрессивным течением на крупной выборке пациентов. В работе впервые показаны гендерные различия клинических форм тяжелого акне, сроков дебюта, длительности заболевания и рецидивирования после системной терапии, а также выявлена ассоциация рецидивов с семейной отягощенностью, особенно при наличии акне у брата. Определены функционально значимые однонуклеотидные полиморфизмы и ассоциации экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* с тяжестью течения заболевания, построены генетические кластеры, отражающие вовлечение путей воспаления, липидного обмена и эпигенетической регуляции. Проведена комплексная иммуногистохимическая характеристика кожи при тяжелых формах акне, показавшая измененную экспрессию рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, EGFR, c-MYC и бета-катенина, участвующих в гиперплазии сальных желёз и прогрессировании дерматоза. На основе биоинформационного анализа и логистической регрессии разработаны предиктивные модели, позволяющие выделять кластеры генетических и иммуногистохимических маркеров, ассоциированных с

риском тяжёлого течения и рецидивирования акне, что открывает перспективы персонализированного прогнозирования и оптимизации лечебной тактики.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Диссертационная работа О.М. Деминой является оригинальным научным трудом об иммунных механизмах патогенеза акне тяжелого течения.

В представленной работе изучен комплекс иммунологических молекулярно-генетических и иммуногистохимических параметров и их патогенетическое значение в развитии акне с прогрессивным течением. Выявлено патогенетическое значение IL-2, цитокинов семейства IL-10, семейства IL-12 и интерферонов III типа, экспрессии генов *TLR2* и *TLR4*, роль полиморфных локусов 20 групп генов, дифференцированной экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина при акне с прогрессивным течением.

На основе проведенного анализа разработаны высокоинформативные прогностические модели, которые достоверно оценивают персонализированный риск тяжелого течения дерматоза.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Полученные результаты фундаментального характера раскрывают новые аспекты патогенетических механизмов развития тяжелого течения акне.

Автором впервые установлено, что в патогенезе тяжелой формы акне важную роль играют воспалительные факторы, указывающие на наличие иммунологического дисбаланса: увеличении провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-20, IL-22, IL-26) и недостаточной активности противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-19). Также установлена активация интерферонов III типа - IL-28A / IFN- λ 2 и IL-29 / IFN-

λ1. В данном исследовании автором впервые уточнена роль цитокинов семейства IL-10 в патогенезе акне.

Результаты исследования полиморфных локусов генов, определяющих работу 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 являются важными для формирования новых знаний о генетической детерминированности развития тяжелой формы акне. Впервые установлена дифференцированная экспрессия рецепторов андрогенов, эстрогенов и прогестерона в коже пациентов с акне. Обоснованы регуляторные механизмы экспрессии рецепторов, таких как лангерин, фактор транскрипции c-MYC, EGFR и бета-катенин. Их значение в патогенезе акне подчеркивает сложность и многогранность механизмов, участвующих в этом заболевании. Для стратификации факторов риска развития акне О.М. Деминой на основании проведенных исследований разработан комплекс математических моделей прогнозирования риска развития тяжелого течения заболевания и показана их высокая прогностическая значимость. 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.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа О.М. Деминой построена по традиционной схеме, изложена на 391 странице машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций,

перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и литературы, одного приложения с панелью 711 исследованных генов.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» написан в соответствии с задачами исследования, написан хорошим научным литературным языком с использованием современных отечественных и зарубежных источников. Полнота изложения материала подтверждает знание диссертантом современных научных данных по изучаемой проблематике.

В главе «Материалы и методы» четко сформулированы критерии включения и не включения пациентов в исследование. Разработан оригинальный протокол, подробно описаны методы исследования: клинический, лабораторный, молекулярно-генетический, иммунологический, гистологический и иммуногистохимический (ИГХ). Использованные методы статистического анализа адекватны и позволили получить достоверные результаты.

Глава «Результаты исследований» изложена подробно, единым планом, последовательно и логично. Автор приводит результаты исследования клинико-эпидемиологических особенностей акне тяжелого течения и их корреляционную взаимосвязь, результаты исследований иммунных факторов патогенеза акне, включая значение профиля цитокинов и интерферонов, экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови, характеристику результатов исследований молекулярно-генетических факторов, патогенетически значимых гистоморфологических и иммуногистохимических факторов акне, оценку паттернов эффективности терапии у пациентов с акне тяжелого течения.

Глава «Обсуждение полученных результатов» дает полное представление о трактовке полученных данных по сравнению с ранее опубликованными исследованиями, детально проанализированы полученные результаты и проведено сравнение с описанными в литературе результатами

исследований. Приведена развернутая корреляционная характеристика изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения. Отдельно обсуждены ограничения исследования, которые отражают критический взгляд автора на результаты работы и очерчивают круг вопросов для проведения дальнейших исследований в данной области. Обоснованность выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Таким образом, достоверность полученных данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывают сомнений. Оценивая в целом качество изложения и содержание диссертации, следует подчеркнуть, что ее выводы, научная новизна, практическая значимость в полной мере отвечают цели и задачам исследования. Выводы полностью обоснованы результатами исследования и четко сформулированы.

В целом, работа представляет собой значимый вклад в иммунологию и дерматовенерологию.

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой целостное научное исследование.

Материалы диссертации представлены 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: получены новые данные об иммунологических и молекулярно-генетических патогенетических механизмах тяжелого течения акне с характеристикой вклада 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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 1); впервые представлены сведения о распределении однонуклеотидных полиморфизмов 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 охарактеризована дифференцированная экспрессия рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина с учетом структурных паттернов кожи у пациентов с акне тяжелого течения и определена их роль в патогенетических механизмах дерматоза; представлен комплекс математических моделей риска развития тяжелого течения акне, которые включили алгоритмы однофакторной и многофакторной логистической регрессии, дерева решений, МЛР LASSO, RF и XGB и установлена их высокая степень прогноза вероятности возникновения тяжелого течения дерматоза, 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
(специальности «14.00.09 – Педиатрия»,
«14.00.36 – Аллергология и
иммунология»), профессор,
заведующий отделением аллергологии
и диетотерапии Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Федеральный
исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи
Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации

 Ревякина Вера Афанасьевна
«08» декабря 2025 г

Подпись руки В.А. Ревякиной
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
Д.м.н., профессор



 Тармаева Инна Юрьевна

«08» декабря 2025 г

109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьянский проезд, дом 2/14
Тел.: 7 (495) 698-5360, сайт: <https://ion.ru/>, e-mail: mailbox@ion.ru