

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение «Научно-  
исследовательский институт  
фундаментальной и клинической  
иммунологии» Министерства науки и  
высшего образования Российской  
Федерации

**НИИФКИ**

улица Ядринцевская, дом 14,  
город Новосибирск, 630099  
тел./факс: (383) 222-26-77; (383) 222-70-28  
e-mail: info@niikim.ru  
www.niikim.ru

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-  
исследовательский институт  
фундаментальной и клинической  
иммунологии»  
доктор биологических наук

Александр Николаевич Силков

« 23 » декабрь 2025 г.

## ОТЗЫВ

**о научно-практической значимости диссертационной работы 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

Актуальность избранной темы диссертационной работы обусловлена широким распространением акне – хронического, рецидивирующего заболевания, нередко сопровождающегося торпидным течением, резистентным к имеющимся методам терапии. Данные по распространенности акне существенно различаются: отмечается, что акне страдают более 85% лиц подросткового возраста, из которых около 8% - тяжелым течением заболевания, что делает акне наиболее распространенным дерматозом во всем мире. Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» (GBD), в 2019 году акне диагностировалось преимущественно в возрасте 15–49 лет. При этом тяжелая форма акне с формированием рубцов часто носит торпидный, рецидивирующий характер и симптомы сохраняются во взрослом возрасте, что

существенной снижает качество жизни пациентов и относит данное заболевание к значимой медико-социальной проблеме. Обоснованным решением этой проблемы представляется создание комплекса высокоинформативных маркеров для прогнозирования персонифицированного риска развития акне с прогрессивным течением.

Несмотря на многочисленность публикаций, посвященные изучению тяжелых форм акне, патогенез заболевания является сложным и включает взаимодействие иммунных, генетических, гормональных и микробных факторов с развитием воспалительной реакции. Сообщается, что формирование воспаления на ранних стадиях подтверждено избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, пептидаз и нейрпептидаз, активацией Toll-подобных рецепторов (TLR), NOD-подобных рецепторов 1-го и 2-го типов (NLR; NOD1 и NOD2) и рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR). При этом механизмы инициации воспалительной реакции при акне являются сложными, данные о иммуногенетической регуляции данного процесса малочисленны и до конца не изученными.

Имеющиеся сведения о генетической детерминированности к акне показывают определенные несоответствия: одни исследователи приводят данные о полиморфных локусах, повышающих риск развития акне, другие указывают на отсутствии данной взаимосвязи. В доступной литературе имеются единичные исследования генетических особенностей акне, в которых, как правило, оцениваются ранее описанные однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) у пациентов с акне, но в разных популяциях, выборке по полу, возрасту, влиянию средовых факторов.

По данным современных исследований известно, что эндогенный стероидогенез в коже может существенно влиять на воспалительные реакции и развитие себореи, что, в свою очередь, может вызывать обострение акне. Однако механизмы этих процессов остаются не до конца понятными, что обуславливает необходимость фундаментальных клинико-морфологических и иммуногистохимических исследований.

Несмотря на значительные научные достижения, не все патогенетические механизмы акне определены и существуют противоречия в отношении ряда аспектов этого дерматоза. Представляется актуальным уточнение и расшифровка ряда патогенетических механизмов воспаления при акне. Будущие успехи ассоциируются с использованием результатов фундаментальных исследований в клинической медицинской науке. Именно таким трансляционным подходом отличается представленная работа.

Таким образом, диссертационная работа О.М. Деминой, представляющая комплексное изучение иммунных, молекулярно-генетических и иммуногистохимических характеристик акне, является актуальной для понимания механизмов заболевания и будет способствовать улучшению диагностики и индивидуализации терапии.

#### **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

Диссертационная работа основана на результатах проспективного открытого нерандомизированного одноцентрового сравнительного исследования (2011–2024 гг.), в которое было включено 388 человек в диапазоне возраста 15-46 лет (средний возраст 21,0 [18,0; 27,0]). Клинико-эпидемиологические особенности наблюдаемой когорты пациентов, выявленные автором, включали: более раннее начало тяжелого течения акне у мужчин, тяжелое течение акне в дебюте заболевания наблюдалось с одинаковой частотой у лиц обоего пола; длительность акне у женщин достоверно превышало аналогичный показатель у мужчин. Риск развития тяжелых папуло-пустулезных и умеренных узловатых акне был выше у женщин, в то время как тяжелые узловатые и конглобатные акне чаще встречались у мужчин. Наличие семейного анамнеза акне у брата повышало риск развития заболевания в 1,99 раза.

Анализ уровней цитокинов и интерферонов в сыворотке крови пациентов с тяжелой формой акне выявил иммунологический дисбаланс, обусловленный несостоятельностью цитокиновой регуляции (увеличение концентраций IL-2, семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70)), семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26) и активацию семейства интерферонов III типа (IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1) с выраженными корреляционными связями. Экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови была значительно выше у пациентов с тяжелой формой акне по отношению к группе сравнения.

В рамках проведенного молекулярно-генетического анализа, охватившего 711 генов у пациентов, страдающих тяжелыми формами акне, выявлено 19948 переменных изменений в пределах исследуемого генома. Углубленное

изучение полученных данных, касающихся однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и мутаций в указанных 711 генах, проводилось с использованием баз данных RefSeq Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/>) и Ensembl ([http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index)). Применялись методы оценки потенциальной патогенности выявленных замен: SIFT (<http://provean.jcvi.org/>) и PolyPhen2-HDIV/ HVAR (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), что позволило идентифицировать статистически значимые различия в частотах альтернативных аллелей между изучаемыми группами. В результате были отобраны SNP и мутации генов, оказывающие существенное влияние на развитие акне. Итогом анализа стал отбор 876 молекулярно-генетических дефектов (SNP и мутаций) в 353 генах, демонстрирующих достоверную ассоциацию с тяжелой формой акне ( $p < 0,05$ ). Из этого числа выявлено 493 генетических дефекта (SNP и мутаций) в 198 генах, которые, согласно данным анализа  $p$ -value для отношения шансов, оказывают значимое воздействие на формирование акне ( $p < 0,05$ ). Последующий детальный анализ был сфокусирован на данной группе генов, как патогенетически значимых в контексте развития тяжелого акне. Проведенный углубленный анализ позволил дифференцировать 113 генов, которые по преимущественной функциональной значимости влияния на патогенетические регуляторные механизмы течения акне были объединены в 20 групп. Автором проведен детальный анализ роли изученных групп генов в развитии акне с идентификацией достоверных ассоциаций с прогрессивным течением дерматоза.

Впервые в данной работе посредством иммуногистохимического анализа, у пациентов с тяжелым течением акне было установлено достоверное повышение экспрессии рецепторов андрогенов в клетках эпидермиса (кератиноцитах) и дермы (фибробластах). При этом не было выявлено существенных различий в экспрессии андрогенных рецепторов в сальных железах (себоцитах), а также в общей позитивности. Обнаружено повышение экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы, в то время как в остальных исследованных компартментах и по общей позитивности значимых

различий не наблюдалось. Экспрессия рецепторов прогестерона не показала статистически значимых различий между группами пациентов в различных компартментах, включая кератиноциты, себоциты и фибробласты, а также по общей позитивности. Отмечена тенденция к снижению экспрессии лангерина в клетках Лангерганса эпидермиса и общей позитивности. Выявлено достоверное повышение экспрессии с-МYC в фибробластах дермы на фоне тенденции к снижению экспрессии с-МYC в кератиноцитах и себоцитах. Наблюдалось увеличение экспрессии EGFR в кератиноцитах, фибробластах и себоцитах, а также выявлено достоверное повышение экспрессии бета-катенина в себоцитах и фибробластах, а также повышенная общая позитивность по бета-катенину.

Автором создано приоритетное научное направление – разработка многофакторного анализа оценки риска развития тяжелых форм акне, в основе которого проведенный комплекс высокоинформативных клинико-лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов. На основании детального анализа полученного массива данных разработаны прогностические модели МЛР, ДР, МЛР LASSO, RF и XGB, которые показали высокую прогностическую значимость в оценке риска развития акне тяжелого течения. При этом 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.

Оценка значимости изученных в работе параметров определило основные биомаркеры, критически важные для своевременного прогнозирования акне тяжелого течения. Кроме того, автором подчеркивается возможность использования прогностических моделей для улучшения диагностической эффективности и прогнозирования вероятности развития осложненного течения данного заболевания.

## **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне на сертифицированном оборудовании с применением современных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам. Все исследования грамотно спланированы, полученные данные проанализированы с помощью адекватных статистических методов и достоверны.

## **Научная новизна диссертационной работы**

Предложена теоретическая модель, описывающая фундаментальные механизмы патогенеза акне.

Впервые детализирована роль цитокинов семейства IL10 и интерферонов III типа в патогенезе акне, включающая провоспалительный компонент хронизации воспаления (IL10, IL19, IL22, IL26, IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), антимикробную активность (IL22, IL26), патологический фолликулярный гиперкератоз (IL20, IL22) и ингибирование ангиогенеза (IL20).

Впервые проведено широкомасштабное молекулярно-генетическое исследование 711 генов у пациентов с тяжелым течением акне, что позволило выявить около 20000 полиморфизмов, принимающих участие в развитии дерматоза. Представлена детальная характеристика изученных полиморфных локусов 20 групп генов, оказывающих достоверное влияние на формирование заболевания.

Впервые оценена дифференцированная экспрессия андрогеновых, эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, лангерина, c-MYC, EGFR и бета-катенина в коже пациентов с тяжелым течением акне и определена их роль в патогенезе заболевания.

В результате проведенных исследований разработан комплекс математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения с учетом изученных достоверно значимых иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических параметров.

## **Теоретическая значимость диссертационной работы**

Полученные данные имеют большую теоретическую значимость и расширяют фундаментальные знания о механизмах врожденного иммунитета и молекулярно-генетической регуляции патогенеза акне тяжелого течения.

Установлено, что регуляторными механизмами патогенеза акне с прогрессивным течением обеспечивается секрецией IL-2, цитокинов семейства IL-10, семейства IL-12 и интерферонов III типа, повышенной экспрессией генов *TLR2* и *TLR4*, участием полиморфных локусов 20 групп генов, дифференцированной экспрессией рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона), лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина.

Результаты исследования вносят значительный вклад в понимание молекулярных механизмов развития акне, предоставляя комплекс математических моделей предикторов акне для ранней диагностики развития заболевания.

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

Диссертационная работа О.М. Деминой имеет высокую научно-практическую значимость.

Автором проведено комплексное исследование клинико-эпидемиологических особенностей акне тяжелого течения, что расширяет знания о механизмах развития акне тяжелого течения.

Проведенные исследования позволили установить новые данные о механизмах врожденного иммунитета при акне тяжелого течения. Данная работа демонстрирует многогранный цитокиновый профиль при акне тяжелого течения. Выявленная автором повышенная экспрессия провоспалительного цитокина IL-2, ключевого элемента иммунного ответа Th-1 (CD4), способствует поддержанию стойкой хронической активации врожденного иммунитета. Это проявляется в постоянной стимуляции пролиферации CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов,

сосредотачивающихся вокруг сально-волосяных фолликулов (СВФ) и в эпидермисе.

Новые данные, полученные в данной работе, указывают на последовательное участие цитокинов семейства IL-12 на разных этапах костимуляции Т-клеток в развитии воспалительного ответа при акне. Эта последовательность вносит значительный вклад в Th1-направленность иммунного ответа. Примечательно, что противовоспалительные эффекты IL-27 и IL-35 не реализуются, что подтверждает продолжающийся характер хронического воспаления.

Важным аспектом исследования является обнаружение высокого уровня IL-10. IL-10, обладая иммуносупрессивными свойствами, блокирует функцию антиген-презентирующих клеток, тем самым ослабляя активацию как CD4+, так и CD8+ Т-лимфоцитов. IL-10 обычно рассматривается как противовоспалительный цитокин, в контексте акне его высокая экспрессия, вероятно, способствует развитию хронического воспаления, поддерживаемого присутствием *S. acne*. Таким образом, IL-10, по-видимому, создает иммунологическую среду, в которой воспаление сохраняется, несмотря на попытки иммунной системы его ингибировать.

В проведенной работе впервые определена достоверно повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (в 2 и 7,9 раза соответственно). Учитывая роль *TLR2* и *TLR4* в инициации воспалительного ответа, эти результаты позволяют предположить, что их активация играет ключевую роль в поддержании хронического воспалительного процесса при тяжелых формах акне. Обнаруженное многократное увеличение экспрессии *TLR4* особенно значимо, поскольку *TLR4* известен своей способностью активироваться не только бактериальными липополисахаридами, но и разнообразными молекулами повреждения (DAMPs), высвобождаемыми при клеточном стрессе и гибели клеток, характерных для прогрессирующего акне. Это подчеркивает важность дальнейшего изучения сигнальных путей *TLR2* и *TLR4* как потенциальных

терапевтических мишеней для разработки более эффективных методов лечения акне тяжелого течения.

Установлено, что с акне тяжелого течения достоверно ассоциированы полиморфные локусы генов, определяющих функцию липидогенеза (*CUBN*, *SMPD1*, *LRP5*), пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (*NSUN2*, *PTCH1*), клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *PMM2*, *NHEJ1*, *CBLB*), цитокинов и их рецепторов (*SH2B3*, *IL-10*, *IL-2RA*, *IL1RN*) факторов роста (*MAP3K14*, *PLCG2*, *TNFSF12*, *PDGFRB*), интерферонов (*MEFV*), иммуноглобулинов (*MPI*), адапторных белков TLR- рецепторов (*TICAM1*, *UNC93B1*), комплемента (*C3*, *C*, *C8A*, *CFI*), кислородного метаболизма и антиоксидантной системы (*MYH11*, *AK2*, *KSR2*, *NSF*, *ABCA1*), формирования соединительно-тканного каркаса (*TMPRSS6*, *DNAH5*, *DNAH11*, *COL2A1*, *TMPRSS6*, *DNAH5*, *DNAH11*, *COL5A1*), клеток и компонентов свертывающей системы крови (*GGCX*, *TBXA2R*, *GYPB*), регулирующих воспаление (*PLEKHM1*, *RNF31*, *USP18*, *DNAJC21*), апоптоза (*CTSC*, *MAP2K2*, *MIR5096*, *CTSC*, *BUB1B*, *MAP2K2*, *CARD11*), репарации ДНК (*BRCA2*, *ERCC2*, *MSH6*, *MAD2L2*, *MASTL*, *DDB2*, *BRCA2*, *ERCC5*, *FANCM*, *BLM*, *RPL26*, *RAD51C*, *ERCC2*, *MSH6*, *BUB1*, *SMARCA1*, *NAF1*, *ZRSR2*, *ATP6AP1*) ангиогенеза (*ACVRL1*), аксоногенеза (*RET*), меланогенеза (*LYST*, *SLC45A2*, *AP3B1*, *MLPH*, *SLC45A2*) и факторов транскрипции (*KMT2D*, *NSD1*, *STAT3*, *SKIV2L*, *BCOR*, *GATA1*, *STAT5B*).

Одними из ключевых результатов диссертационного исследования являются впервые установленная дифференцированная экспрессия рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона) в различных паттернах кожи пациентов с акне с оценкой их патогенетического значения, корреляционной взаимосвязи с клинико-анамнестическими факторами акне и изученными полиморфными вариантами генов. Так, впервые диагностировано повышение экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез и

общей позитивности в исследуемых группах. Установлено достоверное значимое повышение экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы у пациентов с акне при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов эстрогенов в остальных изученных компартментах и общей позитивности. Впервые диагностированы статистически достоверные различия в экспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения, что указывает на уменьшение противовоспалительного эффекта прогестерона у пациентов с акне тяжелого течения. Кроме того, впервые оценено патогенетическое значение дифференцированной экспрессии лангерина, фактора транскрипции с-МЫС, EGFR, бета-катенина в коже пациентов с акне. Впервые показана тенденция к снижению экспрессии лангерина в клетках Лангерганса эпидермиса и общей позитивности и тенденция к повышению экспрессии лангерина в клетках Лангерганса вокруг сальных желез и в клетках Лангерганса дермы. Впервые определена достоверно повышенная экспрессия с-МЫС в фибробластах дермы при отсутствии значимых различий по экспрессии с-МЫС в кератиноцитах эпидермиса, себоцитах сальных желез и общей позитивности. Впервые показано достоверное повышение экспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса и диагностирована достоверно повышенная экспрессия бета-катенина в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и достоверно повышенная общая позитивность.

Результаты исследования впервые показали, что варианты rs1363405 *NSD1* (exon5:c.C1482T:p.C494C (s) и rs28932178 *NSD1* (exon5:c.T2176C:p.S726P (ns) демонстрируют статистически значимую связь с тяжелыми формами акне ( $p < 0,05$ ) и существенно увеличивают вероятность развития акне тяжелой степени в 5,28 и 4,11 раза, соответственно.

Впервые полученные результаты указывают на значимую взаимосвязь между генотипом TC rs1363405 *NSD1* и генотипом TC rs28932178 *NSD1* у пациентов с тяжелым акне, и повышенной экспрессией андрогеновых рецепторов в кератиноцитах эпидермиса. Эти данные вносят вклад в понимание

генетических факторов развития акне и могут иметь значение для разработки новых терапевтических стратегий.

Важным аспектом работы является создание комплекса математических моделей прогнозирования риска развития тяжелой формы акне с использованием алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, учитывающие значимые биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические показатели, выявленные в проведенном автором исследовании. Проведен анализ ROC кривых, показавший, что среди изученных иммунологических показателей со статистически значимой сильной ( $r > 0.7$ ) корреляцией, предикторное значение имеют IL-2, IL-12 (p70), IL-19, IL-22 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 и указывают на повышенный риск развития тяжелых форм акне (от 43,55 до 363,78 раз). В данной работе представлены научно-обоснованные предложения по направлениям разработки персонализированного алгоритма ранней диагностики и прогнозирования риска тяжелого течения акне. Разработаны прогностические модели MLP, ДР, MLP LASSO, RF и XGB, показавшие высокую прогностическую значимость в оценке риска развития дерматоза.

Полученные данные об иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркерах акне открывают новые пути исследований для персонализированной диагностики и созданию индивидуализированных стратегий терапии с учетом генетических особенностей пациентов.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 391 странице машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих описание материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и литературы, а также приложения с панелью 711 исследованных генов. Работа проиллюстрирована 108 таблицами и 61 рисунком.

Библиографический указатель представлен 397 источниками (52 отечественных и 345 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыта степень разработанности проблемы, соответствие диссертации паспорту специальности, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора и сведения о публикациях.

Глава 1 «Обзор литературы» представляет глубокий систематический обзор данных мировой литературы по патогенезу акне. Автором детально проанализированы современные представления о роли андрогенов, иммунной системы, молекулярно-генетических факторов, значение синтропии и коморбидности, а также гистоморфологических и иммуногистохимических изменений кожи.

В главе 2 «Материалы и методы исследований» дана подробная характеристика исследуемых групп, описаны используемые современные методы исследования: иммунологические, молекулярно-генетические (ПЦР-РВ и NGS-секвенирование 711 генов), морфологические и иммуногистохимические, методы статистической обработки данных с применением логистической регрессии, биоинформационного анализа и корреляционного анализа

Глава 3 содержит результаты собственных исследований: клинико-эпидемиологическую характеристику акне тяжёлого течения, изучение иммунных факторов и молекулярно-генетических детерминант, гистоморфологических и иммуногистохимических особенностей кожи, а также построение предиктивных моделей тяжёлого течения и рецидивирования заболевания.

Глава 4 посвящена обсуждению полученных данных, анализу корреляций между клиническими, иммунологическими, генетическими и морфологическими показателями, выделению ключевых патогенетических

детерминант и обоснованию комплексной программы прогнозирования риска тяжёлого течения акне.

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.

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

Материалы диссертации доложены 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 по специальностям 3.2.7 Иммунология, 3.1.23 Дерматовенерология.

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: представлены оригинальные данные об иммунологических и молекулярно-генетических механизмах патогенеза тяжелого течения акне: определена патогенетическая

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- $\lambda$ 2, IL-29 / IFN- $\lambda$ 1); впервые охарактеризованы особенности 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 получены данные о дифференцированной экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи у пациентов с акне тяжелого течения и определено их значение в патогенезе заболевания; разработан комплекс математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения с использованием алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, дерева решений, MJP LASSO, RF и XGB и показана их высокая прогностическая 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 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.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании расширенного семинара лабораторий клинической иммунопатологии, экспериментальной иммунотерапии и молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», протокол №13 от 23.12.2025 г..

доктор медицинских наук (14.00.36 - «Аллергология и иммунология»), профессор, академик РАН научный руководитель НИИФКИ, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии

Владимир Александрович Козлов

«23» декабря 2025 г

Подпись В.А. Козлова заверяю:

Елена Давидовна Гаврилова

Учёный секретарь НИИФКИ, к.б.н.



«23» декабря 2025 г

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ)

Адрес: 630099, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Ядринцевская ул., д.14; тел. +7 (383) 222-26-77; факс +7(383) 222-70-28, e-mail: [info@niikim.ru](mailto:info@niikim.ru) , Официальный сайт <http://www.niikim.ru>