

“Утверждаю”

Ректор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет)

академик РАН С.А. Лукьянов



С.А. Лукьянов 20 *25* г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе 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 (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Диссертация «Молекулярно-генетические механизмы развития и иммуногистохимические характеристики акне с прогрессивным течением» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Соискатель Демина Ольга Михайловна, дата рождения: 16.07.1975 г. гражданство Российской Федерации, в 1998 году с отличием окончила

Уральскую государственную медицинскую академию по специальности «Лечебное дело». С 1998 по 1999 гг. обучалась в клинической интернатуре в УрГМА.

В период подготовки диссертации работала доцентом кафедры кожных болезней и косметологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

В 2008 году в диссертационном совете, созданном при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский Государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Фотодинамическая терапия при различных формах акне» по специальности «14.01.10 - кожные и венерические болезни». Программу подготовки научно-преподавательских кадров не проходила.

Научные консультанты:

Румянцев Александр Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Депутат Государственной думы Федерального собрания Российской Федерации, научный руководитель Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Потекаев Николай Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Слушали:

1. Выступление Деминой О.М. об основных результатах диссертационной работы.
2. Выступление рецензента д.м.н., профессора Татаурщиковой Н.С.
3. Выступление рецензента д.м.н., доцента Полеско И.В.
4. Выступление рецензента д.м.н. Гаджигороевой А.Г.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Актуальность исследования

Диссертация Деминой О.М. является научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальной научной проблеме – выяснению патогенетических механизмов и роли маркеров генетического, иммунологического и иммуногистохимического факторов в развитии акне тяжелого течения для прогнозирования персонифицированного риска развития заболевания.

Актуальность темы исследования вызвана широким распространением акне - хронического, рецидивирующего заболевания, нередко сопровождающегося торпидным течением, резистентным к имеющимся методам терапии. Тяжелые формы дерматоза вызывают психоэмоциональные расстройства, включая тревожные и депрессивные расстройства, что делает определяющей медико-социальную значимость ранней диагностики и персонализированной терапии акне тяжелой степени тяжести. Несмотря на многочисленность публикаций, посвященных изучению тяжелых форм акне, патогенез данного заболевания является сложным. К настоящему времени в патогенезе заболевания классически важное значение отводится гиперпродукции себума, аномальной кератинизации выводного протока сальной железы, бактериальной колонизации *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*) и последующему воспалению [Greydanus D. E. et al., 2021; Melnik B.C., 2023; Kim H.J. et al., 2024].

В последние годы изучение патогенеза акне продолжается и сообщается о генетической регуляции, реакции врожденного и адаптивного иммунитета, а также о вкладе ряда регуляторных механизмов развития воспаления.

Имеющиеся данные указывают на то, что акне является первичным воспалительным дерматозом с развитием воспаления на ранних этапах дерматоза. Инициация TLR вызывает экспрессию генов компонентов иммунитета, в том числе кодирующих цитокины и хемокины, которые запускают хемотаксис и активацию клеточного звена иммунной системы. Показано, что в развитии воспаления при акне участвуют пути TLR2 и TLR4, активированные различными стимулами внутри и вокруг сально-волосяного фолликула. В исследованиях детально изучено влияние цитокинов и хемокинов, однако отсутствует анализ корреляционных взаимодействий цитокинового каскада в развитии акне тяжелого течения. При этом

механизмы иммуногенетической регуляции не до конца изучены, что определяет актуальность данного исследования.

Роль и механизмы влияния различных генов и их полиморфных локусов, имеющих значение в формировании акне в настоящее время до конца не ясны, а исследования этих генетических ассоциаций при акне единичны и противоречивы, что определяет важность данного направления исследований. Изучение генетической предрасположенности к акне и выявление специфических генетических маркеров, связанных с повышенным риском развития тяжелых форм заболевания, может помочь в разработке персонализированных подходов к лечению акне.

Процесс эндогенного стероидогенеза играет важную роль в различных физиологических и патофизиологических процессах. Уровень андрогенов в коже может существенно влиять на состояние сальных желез, активируя их и увеличивая продукцию себума. Это подтверждает доминирующую роль локальных патогенетических механизмов в периферических тканях, определяющих клинические проявления акне. Единичные разрозненные данные иммуногистохимических исследований при акне затрудняют сопоставимость данных, а в ряде случаев являются противоречивыми. Более того, полностью отсутствует иммуногистохимическая характеристика экспрессии патогенетически значимых рецепторов половых гормонов, включая андрогены, эстрогены и прогестерон, а также лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина и, соответственно, их роль в патогенезе тяжелого течения акне.

В связи с этим, для более полного понимания патогенеза акне необходимо проведение комплексных исследований, включающих анализ цитокинового профиля, иммуногенетические и иммуногистохимические исследования. В связи с этим становится очевидной необходимость углубленного изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе

развития акне, с акцентом на взаимодействия между иммунной системой, генетическими факторами и иммуногистохимическими маркерами.

С учетом вышеизложенного определены цель и задачи настоящего исследования.

Соответствие диссертации 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).

Цель исследования: определить ведущие патогенетические механизмы развития акне тяжелого течения на основании комплексного клинико-иммунологического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследований и разработать подходы к ранней диагностике и персонализированному прогнозу заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности акне с прогрессивным течением.
2. Определить уровень интерлейкинов: 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) в сыворотке крови и оценить их влияние на течение акне.
3. Охарактеризовать особенности экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови пациентов с акне тяжелого течения и механизмы участия в патогенезе дерматоза.
4. Определить роль 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 в патогенезе акне.
5. Исследовать закономерности экспрессии рецепторов половых гормонов: рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона в структурных

паттернах кожи пациентов с акне иммуногистохимическим методом и установить их патогенетическую роль в развитии тяжелого течения дерматоза.

6. Изучить особенности экспрессии мембранного рецептора клеток Лангерганса – лангерина, фактора транскрипции c-MYC, рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне иммуногистохимическим методом и оценить их патогенетическое значение при акне тяжелого течения.

7. Определить молекулярно-генетические и иммуногистохимические факторы терапевтической эффективности у пациентов с акне тяжелого течения

8. Оценить корреляционную взаимосвязь клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров в развитии акне и на основе полученных данных о механизмах развития акне дать характеристику патогенеза, определить наиболее информативные предикторы формирования тяжелых форм акне и разработать прогностическую модель развития дерматоза с прогрессивным течением с последующей оценкой ее эффективности.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунные механизмы воспаления при акне тяжелого течения включают последовательное участие цитокинов семейства IL12 на разных этапах иммунного ответа при отсутствии реализации противовоспалительного эффекта IL27 и IL35, свидетельствуя о продолжающемся хроническом воспалении. Дифференцированная роль цитокинов семейства IL10 и интерферонов III типа в патогенезе акне определяется провоспалительным компонентом хронизации процесса (IL10, IL19, IL22, IL26, IL-28A / IFN- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 1), антимикробной

активностью (IL22, IL26), инициацией патологического фолликулярного гиперкератоза (IL20, IL22) и ингибированием ангиогенеза (IL20).

2. Молекулярно-генетическими маркерами тяжелого течения акне являются полиморфизм 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.

3. Дифференцированная экспрессия рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона), лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне тяжелого течения является патогенетическими маркерами иммуноэндокринной регуляции воспаления.

Связь с планом научных ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Диссертационная работа О.М. Деминой выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Основные результаты диссертационной работы

Автором проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование в период 2011–2024 гг. включило 388 человек в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 21,0 [18,0; 27,0]). В основную группу включили 309 пациентов с тяжелым течением

акне в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 22,0 [18,0; 27,0] лет), из них было 153 (49,5%) пациентов женского пола и 156 (50,5%) – мужского пола. Группу сравнения составили 79 условно здоровых лиц в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 20,0 [18,0; 23,5]), в том числе – 45 (57,0%) женского пола, 34 (43,0 %) – мужского пола). Автором установлено, что акне тяжелой степени характеризуется достоверно более ранним дебютом дерматоза у пациентов мужского пола; тяжелым течением акне в дебюте в равном соотношении у пациентов женского и мужского пола; достоверно большей длительностью акне у женщин по сравнению с мужчинами, риском развития тяжелых папуло-пустулезных акне, узловатых акне умеренной степени тяжести выше у женщин, чем у мужчин, тогда как риск формирования узловатых акне тяжелой степени, конглобатных акне имеет противоположную закономерность и выше у мужчин, чем у женщин; наличие наследственной семейной отягощенности по акне у брата достоверно повышает риск развития акне в 1,99 раза. Изучены уровни цитокинов и интерферонов в сыворотке крови пациентов акне тяжелого течения, которые свидетельствуют о формировании иммунологического дисбаланса цитокинового профиля у пациентов тяжелой формой акне, в основе которого лежит несостоятельность цитокиновой регуляции (повышение цитокинов – IL-2, семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70)) и семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26) и активация семейства интерферонов III типа IL-28A / IFN- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 1 с высокой и заметной степенью корреляционных взаимодействий. Выявлено, что экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения была достоверно выше, чем в группе сравнения.

Автором проведено молекулярно-генетическое исследование 711 генов у пациентов с акне тяжелого течения, которое установило 19948 вариантов изменений в изученных генах. При детализации полученных данных молекулярно-генетического исследования изученных 711 генов (SNPs и

мутаций) с использованием RefSeq Gene: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/> и Ensembl: http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT <http://provean.jcvi.org/>, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) были определены достоверно значимые частоты альтернативных аллелей в основной группе относительно группы сравнения и отобраны SNPs и мутации генов достоверно оказывающих влияние на формирование акне. По результатам данного анализа было отобрано 876 молекулярно-генетических дефекта (SNPs и мутаций) в 353 генах, достоверно ассоциированных с тяжелой формой акне ($p < 0,05$), из которых 493 молекулярно-генетических дефекта (SNPs и мутаций) в 198 генах достоверно оказывают влияние на формирование акне (по данным p -value для ОШ; $p < 0,05$). Дальнейший детализированный анализ проведен именно по этой группе генов как патогенетически значимых в развитии акне тяжелого течения. Данный анализ позволил дифференцировать 113 генов, которые по преимущественной функциональной значимости влияния на патофизиологические регуляторные механизмы течения акне были объединены в 20 групп: гены, определяющие 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. Автором установлено, что достоверно ассоциированы с развитием акне тяжелого течения полиморфные локусы генов, определяющие работу 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, IL10, IL2RA, 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, GYPA*), 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, SMARCAL1, NAF1, ZRSR2, ATP6AP1*) ангиогенеза (*ACVRL1*), аксоногенеза (*RET*), меланогенеза (*LYST, SLC45A2, AP3B1, MLPH, SLC45A2*) и факторов транскрипции (*KMT2D, NSD1, STAT3, SKIV2L, BCOR, GATA1, STAT5B*). Проведенные автором исследования впервые позволили сформулировать гипотезу о синтропных генах – кандидатах акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии у наблюдаемых нами пациентах. Анализ показал, что синтропными генами акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки достоверно ассоциированы с этой патологией 10 генов с 17 SNPs (в одном гене выявлено 5 SNPs, в 3 генах - по 2 SNPs): rs6429275 *LYST*, rs1050239 *MPD1*, rs3741622 *KMT2D*, rs3782357 *KMT2D*, rs10747559 *KMT2D*, rs12580349 *KMT2D*, rs2241726 *KMT2D*, rs13181 *ERCC2*, rs1052555 *ERCC2*, rs699664 *GGCX*, rs2235321 *TMPRSS6*, rs2235326 *TMPRSS6*, rs2298749

CFI, rs10062086 *NSUN2*, rs6554827 *DNAH5*, rs7703349 *DNAH5*, rs16891982 *SLC45A2*.

Проведенное автором исследование гистоморфологической структуры кожи пациентов с акне тяжелого течения показало, что основными морфологическими признаками являются формирование комедонов, фолликулит, продуктивное воспаление и рубцовые изменения. Полученные данные свидетельствует об отсутствии корреляционной зависимости выявленных морфологических изменений при акне тяжелого течения от возраста и гендерных особенностей.

В работе впервые с использованием иммуногистохимического исследования у пациентов акне тяжелого течения установлено достоверное 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; повышение экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов эстрогенов в остальных изученных компартментах и общей позитивности; отсутствие статистически значимых различий экспрессии рецепторов прогестерона у пациентов обоих полов в изученных компартментах и общей позитивности между исследуемыми группами, а также в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы; выявлена тенденция к снижению экспрессии лангерина в клетках Лангерганса эпидермиса и общей позитивности; достоверно повышенная экспрессии с-МҮС в фибробластах дермы на фоне тенденции к снижению экспрессии с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса и себоцитах сальных желез; повышенная экспрессия EGFR в кератиноцитах эпидермиса, в фибробластах дермы и себоцитах сальных желез; достоверное повышение экспрессии бета-катенина в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и повышенная общая позитивность по бета-катенину.

Проведенный анализ ROC кривых показал, что в группе 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- λ 1 и свидетельствуют о повышенном риске развития акне тяжелого течения от 43,55 до 363,78 раз.

На основании проведенного комплекса высокоинформативных клинико-лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов 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. Проведенный анализ важности критериев, включенных в исследование, раскрывает клинические особенности и ключевые биомаркеры ранней диагностики акне, а также подчеркивает потенциал моделей в повышении точности диагностики и риска развития тяжелого течения дерматоза.

Достоверность результатов диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием доказательной базы с применением доступных на сегодняшний день методов обследования. Достоверность результатов доказана при многофакторном анализе фактических данных обследования пациентов репрезентативной выборки с использованием обоснованных методологий, современных методик сбора и статистической обработки полученных результатов с учетом целей и задач проведенного исследования.

Научная новизна

Разработана концептуальная модель ключевых патогенетических механизмов развития акне. В ходе проведенного исследования были получены новые сведения о клинико-эпидемиологических особенностях тяжелых форм 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- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 1), антимикробную активность (IL22, IL26), патологический фолликулярный гиперкератоз (IL20, IL22) и ингибирование ангиогенеза (IL20).

Определены особенности экспрессии Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови пациентов с тяжелым течением акне, а также механизмы их участия в патогенезе данного дерматоза.

Впервые с использованием современных молекулярно-генетических методов особенности распределения 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 у пациентов с тяжелым течением акне.

Впервые установлены данные о дифференцированной экспрессии рецепторов половых гормонов: рецепторов андрогенов, эстрогенов и

прогестерона в структурных элементах кожи пациентов с акне, а также определена их роль в патогенезе заболевания. Впервые получены результаты о дифференцированной экспрессии лангерина, фактора транскрипции с-МЫС, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне и определено их значение в патогенезе акне тяжелого течения. На основании полученных данных определена взаимосвязь между выявленными молекулярно-генетическими, иммунологическими и иммуногистохимическими маркерами и клиническими проявлениями акне. Результаты исследования открывают перспективы для разработки новых эффективных методов лечения и профилактики акне, направленных на коррекцию ключевых звеньев патогенеза заболевания.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о механизмах врожденного иммунитета и молекулярно-генетической регуляции патогенеза акне тяжелого течения. Благодаря проведенной работе выявлены клиничко-эпидемиологические особенности акне тяжелого течения, что расширяет представления о патогенезе и создает основу для ранней диагностики и прогноза тяжелого течения дерматоза.

Показано, что регуляторные механизмы патогенеза акне с прогредиентным течением обеспечиваются секрецией 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), участием полиморфных локусов 20 групп генов, экспрессией генов *TLR2* и *TLR4*, дифференцированной экспрессией рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона), лангерина, фактора транскрипции с-МЫС, EGFR, бета-катенина.

Полученные результаты вносят существенный вклад в понимание молекулярных механизмов развития акне. Результаты диссертации

использованы для создания математических моделей предикторов акне с целью ранней диагностики, а также могут быть базисом для создания инновационных методов и патогенетически обоснованного лечения.

Научно-практическая значимость работы

Болезни сальных желез являются группой дерматозов, характеризующихся поражением сальных желез, нередко хронического воспалительного характера и имеют торпидное течение. Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в данной группе является акне. Определение иммунопатогенетических механизмов развития акне является сложной задачей, требующей комплексного подхода. В связи с этим научно-практическая значимость диссертационного исследования О.М. Деминой обусловлена комплексным подходом к изучению тяжелых форм акне с учетом широкого спектра биохимических, генетических, иммунологических и иммуногистохимических показателей.

Важное научно-практическое и фундаментальное значение работы состоит в выявлении дополнительных сведений о механизмах врожденного иммунитета при акне тяжелого течения. Автором установлена повышенная экспрессия провоспалительного цитокина IL-2, характеризующий иммунный ответ Th1 (CD4), что способствует стойкой хронической активации врожденного иммунитета, поддерживая активацию и пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов вокруг фолликула и в эпидермисе. Полученные впервые данные свидетельствует о последовательном участии цитокинов семейства IL-12 на разных этапах костимуляции Т-клеток в воспалительном ответе при акне тяжелого течения, что в целом обуславливает Th1 направленность иммунного ответа при отсутствии реализации противовоспалительного эффекта IL-27 и IL-35, свидетельствуя о продолжающемся хроническом воспалении. Другим важным результатом исследования является высокий уровень IL-10, который ингибирует функцию антигенпрезентирующих

клеток и, таким образом, активацию как CD4+, так и CD8+ Т-лимфоцитов. Высокая экспрессия IL-10 может способствовать развитию хронического воспаления, поддерживаемого присутствием *S. acne*. Впервые автором установлена дифференцирована роль цитокинов семейства IL-10 и семейства интерферонов в патогенезе акне, включающая провоспалительный компонент хронизации воспаления (IL-10, IL-19, IL-22, IL-26, IL-28A / IFN-λ2 и IL-29 / IFN-λ1), антимикробную активность (IL-22, IL-26), патологический фолликулярный гиперкератоз (IL-20, IL-22) и ингибирование ангиогенеза (IL-20). Эти данные свидетельствуют о том, что в патогенезе акне значимыми являются цитокины: IL-2, семейство IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, семейство IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и интерфероны III типа (IL-28A / IFN-λ2, IL-29 / IFN-λ1), свидетельствующие о формировании иммунологического дисбаланса у пациентов с тяжелой формой акне, в основе которого лежит несостоятельность цитокиновой регуляции.

Предполагается, что в процессе воспалительной реакции при акне *S. acne* активируют клетки путем взаимодействия с TLR2 и TLR4. При нарушении регуляции активности TLR развиваются иммунопатологические реакции, приводящие к развитию заболеваний, включая акне. В работе установлена достоверно повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (в 2 и 7,9 раза соответственно).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило провести анализ полиморфных локусов генов, определяющие 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, которые являются важными для формирования новых знаний о генетической детерминированности развития тяжелой формы акне.

Автором впервые проведена оценка регуляторного потенциала согласно базы данных HaploReg (v4.1), которая установила 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*. Оценка предикторного потенциала проведена по выявленным автором nsSNPs 9 генов-кандидатов *SMPD1*, *CTSC*, *MSH6*, *GGCX*, *SLC45A2*, *AP3B1*, *NSD1*, *ERCC2*, *MYO5A* ассоциированных с акне тяжелой степени с наиболее значимым уровнем риска с развитием заболевания (ОШ > 2,5). Полученные данные впервые свидетельствуют достоверном влиянии выявленных SNPs генов rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1* на развитие акне тяжелого течения.

Впервые доказано патогенетическое значение дифференцированной экспрессии рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона) в структурных паттернах кожи пациентов с акне и установлена их корреляционная взаимосвязь с клинико-anamnestическими факторами акне и выявленными полиморфными вариантами генов. Важными представляются результаты сравнительных исследований экспрессии рецепторов половых гормонов у лиц женского пола, которые показали достоверное повышение экспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез относительно экспрессии в кератиноцитах эпидермиса как в

основной группе, так и в группе сравнения, экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса была достоверно выше экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения при отсутствии статистических различий в основной группе, экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез достоверно повышена относительно экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы как в основной группе, так и в группе сравнения. Экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез, в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы у пациентов акне женского пола статистически не отличалась. Тогда как в группе сравнения в кератиноцитах эпидермиса экспрессия рецепторов эстрогенов была достоверно выше, чем в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы. Экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы как в основной группе, так и в группе сравнения у лиц женского пола статистически не отличалась.

Впервые автором обоснованы регуляторные механизмы экспрессии лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне и определено их значение в патогенезе акне тяжелого течения. Выявленная тенденция к снижению экспрессии лангерина в КЛ эпидермиса и общей позитивности у пациентов с акне тяжелого течения, вероятно, приводит к сниженной эффективности работы патоген-связывающего рецептора. Достоверно повышенная экспрессии c-MYC в фибробластах дермы на фоне тенденции к снижению экспрессии c-MYC в кератиноцитах эпидермиса и себоцитах сальных желез у пациентов с акне тяжелого течения повышает чувствительность фибробластов к апоптотическому действию лигандов апоптоза. Повышенная экспрессия EGFR в кератиноцитах эпидермиса, в фибробластах дермы и себоцитах сальных желез, общая позитивности и положительная корреляция с гистоморфологическими изменениями (комедоны, папулы, пустулы) свидетельствует об активации гиперплазии сальной железы и гиперсекреции

себума под влиянием EGFR. Повышение экспрессии бета-катенина в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и повышенная общая позитивность по бета-катенину у пациентов с акне тяжелого течения способствует дифференцировке и созреванию себоцитов.

Автором впервые получены данные достоверной ассоциации у пациентов акне тяжелого течения генотипа TC rs1363405 *NSD1* и генотипа TC rs28932178 *NSD1* с достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и генотипа AC -(.) *STAT3* с достоверно повышенной экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы. Впервые установлено, что гены, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее производные: rs1363405 *NSD1* в экзонах, rs28932178 *NSD1* в экзонах, rs574688 *PTCH1* в интроне, -(.) *PDGFRB* в регионе upstream, rs2777801 *ABCA1* в интроне, -(.) *RET* в интроне достоверно повышают риск развития акне в 5,28; 4,11; 2,85; 5,03; 2,54 и 2,33 раза соответственно ($p < 0,05$). Впервые установлено, что частота генотипов исследованных вариантов гена *ERCC2* (rs13181, rs1052555 и rs1799787) была сопоставима в основной группе и группе сравнения. При этом анализ распределения генотипов генов *STAT3* -(.) и rs1050239 *SMPD1* показал, что у пациентов с акне тяжелого течения достоверно чаще встречались генотипы AC -(.) *STAT3* и GA rs1050239 *SMPD1*.

В работе проведен корреляционный анализ анамнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения, который показал прямую достоверно высокую корреляционную связь между возрастом и длительностью заболевания ($r=0,852$; $p < 0,001$), заметную достоверную корреляцию между наличием отягощенного семейного анамнез по акне у матери и брата ($r=0,599$; $p < 0,001$), умеренную достоверную корреляционную связь между наличием акне у отца и брата ($r=0,485$; $p < 0,001$). На основании проведенных автором исследований создан комплекс математических моделей прогнозирования риска развития тяжелой формы акне с

использованием алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, включающих значимые биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические предикторы риска формирования дерматоза. Подтверждена высокая прогностическая ценность разработанных математических моделей.

Приведенные результаты исследований О.М. Деминой свидетельствуют о высокой научно-практической значимости настоящей работы, заключающейся в возможности использования полученных знаний об иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркерах акне при проведении научных исследований в области клинической иммунологии, дерматовенерологии, патологической физиологии, гистологии, эндокринологии, а также при клинических исследованиях лекарственных препаратов.

Разработанные методики внедрены в работу лаборатории молекулярной биологии Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, лаборатории молекулярной иммунологии Института молекулярной и экспериментальной медицины и патоморфологического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России., кафедры кожных болезней и косметологии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Центрального отдела специализированной медицинской помощи (ЦОСМП), отдела оказания специализированной медицинской помощи (ООСМП), филиалов "Юго-Западный" с клиникой аллергических болезней кожи, "Клиника им. В.Г. Короленко", "Зеленоградский", «Кутузовский», «Люблинский», «Первомайский», «Черемушкинский» ГБУЗ "МНПЦДК ДЗМ". Теоретические положения диссертации включены в лекционный материал и практические занятия в учебный процесс на кафедре кожных болезней и косметологии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). Результаты настоящего

исследования положены в основу внедренного в практику преподавания учебного пособия.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликованы 52 печатные работы, 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

Научные статьи

1. Демина, О.М. Клинико-патогенетические особенности и методы терапии поздних форм угревой болезни у женщин. // О.М.Демина, Н.Н.Потекаев, А.В.Картелишев // Клиническая дерматология и венерология. - 2015. - №6. - С.125-129.
2. Демина, О.М. Роль воспаления в патогенезе угревой болезни/ О.М.Демина, К.Г.Гуревич// Цитокины и воспаление. - 2019. - Т.18. - №1-2. - С.10-15.
3. Демина, О.М. Патогенетический механизм воспаления при акне/А.Г. Румянцев, О.М. Демина, Е.В. Райкина // Российский иммунологический журнал. -2020. - Т. 23. - № 1. - С. 19-26. doi: 10.46235/1028-7221-002-РМО.
4. Демина, О.М. Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики/ А.Г. Румянцев, О.М. Демина// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2020. -Т.99. -№3. -С.211-219.

5. Демина, О.М. Молекулярные пути JAK в патогенезе воспаления при акне/А.Г. Румянцев, О.М. Демина// Иммунология. - 2021. - Т.42 (1). - С. 38–48.
6. Демина, О.М. Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога/ О.М. Демина, Е.И. Карпова, О.Б. Борзых// Клиническая дерматология и венерология. - 2021. - Т20(1). - С.124-134.
7. Демина, О.М. Молекулярно-генетическая характеристика компонентов системы комплемента при тяжелой форме акне/ А.Г. Румянцев, О.М. Демина// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. -Т.100. -№2. -С.40-48.
8. Demina O.M. Polymorphisms in genes involved in steroidogenesis in the development of severe acne / Rumyantsev A.G., Demina O.M. /International Journal of Biomedicine. 2021;11(3):275-280.
9. Демина, О.М. Молекулярно-генетические дефекты врожденного иммунитета при тяжелой форме акне/ Демина О.М., Румянцев А.Г., Потеекаев Н.Н., Каирова А.Н., Берсенева Ж.Э. // Клиническая дерматология и венерология, 2022, №1, С. 46-50.
10. Демина, О.М. Роль генетических факторов при семейном случае акне/О.М. Демина, А.Г. Румянцев, Н.Н. Потеекаев// Вестник Российского государственного медицинского университета, 2022, №3, С. 36-39.
11. Демина О.М. Значение молекулярно-генетических дефектов генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма при акне /О.М. Демина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. - Режим доступа: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31919> (дата обращения: 27.08.2022).
12. Демина, О.М. Роль полиморфизма генов коллагена в патогенезе акне/О.М. Демина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. ; режим доступа: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32098> (дата обращения: 12.11.2022).

13. Демина, О.М. Актуальные причины неэффективности изотретиноина при терапии акне/ Д.И. Хатаева, О.М.Демина, А.В. Косталевская // Клиническая дерматология и венерология. 2022; 21(6):819-823. .
14. Демина, О.М. Патогенетическая роль аллелей полиморфных вариантов генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов при тяжелой степени акне / О.М. Демина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – №1 (127). режим доступа: URL: <https://research-journal.org/archive/1-127-2023-january/10.23670/IRJ.2023.127.88> (дата обращения: 24.01.2023). – DOI: 10.23670/IRJ.2023.127.88
15. Демина, О.М. К вопросу о патогенетических факторах акне у детей и обоснование системной терапии /Демина О.М., Хатаева Д.И., Алонская И.В., Заторская Н.Ф., Бакусева З.Я., Полеско И.В.// Клиническая дерматология и венерология. 2023;22(1):64-69. <https://doi.org/10.17116/klinderma20232201164>
16. Demina O.M. The Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms in Regulatory Genes on the Development of Severe Acne/ A.G. Rumyantsev, O.M. Demina // International Journal of Biomedicine. 2023;13(1):134-140. DOI: 10.21103/Article13(1)_OA19.
17. Демина О.М. Иммунологические факторы патогенеза акне тяжелой степени/ О.М. Демина //Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – №8 (134). ; режим доступа: URL: <https://research-journal.org/archive/8-134-2023-august> (дата обращения: 18.08.2023). – DOI: 10.23670/IRJ.2023.134.40.
18. Демина О.М. Патогенетическое значение семейства ИЛ-10 при акне тяжелой степени /А.Г. Румянцев, О.М. Демина, В.В. Греченко, Л.В. Ганковская, Н.Н. Потекаев// Иммунология - 2023. - 4 (44) - С.463-470.
19. Демина О.М. Сигнальные пути транскрипционных факторов и роль генов в их регуляции при акне тяжелой степени /Демина О.М., Румянцев А.Г., Карпова Е.И.//Иммунология. 2023. Т. 44. № 6. С. 764-775.

20. Демина О.М. Оценка роли полиморфных вариантов генов липидного обмена в патогенезе акне/Демина О.М., Румянцев А.Г., Потекаев Н.Н.// Клиническая дерматология и венерология. 2023. Т. 22. № 4. С. 418-424.
21. Демина О.М. Молекулярно-генетические механизмы иммунной регуляции при акне тяжелого течения// Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 6; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33824> (дата обращения: 10.01.2025).
22. Demina, O. M. Expression of Androgen, Estrogen, and Progesterone Receptors in the Skin of Patients with Severe Acne and the Assessment of Their Predictive Potential Using Artificial Intelligence Methods / O. M. Demina // International Journal of Biomedicine. – 2024. – Vol. 14, No. 4. – P. 595-601. – DOI 10.21103/Article14(4)_OA10.
23. Демина О.М. Клинические особенности акне тяжелого течения и генетические детерминанты терапевтической эффективности системного изотретиноина/ О.М. Демина //Клиническая дерматология и венерология. 2025;24(1):30-37.

Патенты

24. А.Г.Румянцев, О.М.Демина, А.В.Марахонов. Патент Российской Федерации на изобретение № 2746115. Способ прогнозирования риска тяжелого течения акне на основе экспрессии гена *MEFV* (дата гос.регистрации 07.04.2021, заявка 2020122156, от 03.07.2020).
25. А.Г.Румянцев, О.М.Демина, А.В.Марахонов. Патент Российской Федерации на изобретение №2739890. Способ оценки риска тяжелой формы акне на основе определения экспрессии генов *IL1RN* и *IL10* (дата гос.регистрации 29.12.2020, заявка 2020122157, от 03.07.2020).

Главы в рецензируемых монографиях

26. Демина, О.М. Болезни волос, сальных и потовых желез / Г.Ф. Романенко, О.С.Панова Ю.С. Бутов, И.В. Полеско, О.М. Демина, Ю.А. Родина // Глава. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей в 2-х томах. Под ред. Акад. РАМН Ю.К. Скрипкина и проф. Ю.С. Бутова. «Геотар-Медиа» - 2009. - Т. 2 - С. 446-496.
27. Демина, О.М. Угревая болезнь. Глава в кн. Дерматовенерология. Национальное руководство /Панова О.С., Бутов Ю.С., Романенко Г.Ф.// под общ. ред. Ю.К.Скрипкина, Ю.С.Бутова, О.Л.Иванова. - М.: Гэотар-Медиа, 2011. - 1024 с.
28. Демина, О.М. Угревая болезнь. Глава. / О.С.Панова, Ю.С.Бутов, О.М.Демина и др. // Краткое национальное руководство. - 2013. - С.613-622.

Учебное пособие

- 29.Демина, О.М. Акне: учебное пособие// О.М. Демина, Н.Н. Потекаев - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 40 с.

Публикации периодической научной печати

- 30.Демина, О.М. Цитокины в клинической и эстетической медицине / А.В. Картелишев, Н.С. Смирнова, О.М. Демина // Вестник Эстетической медицины. - 2010. - №4 – Том 9 – С. 40-46.
- 31.Демина, О.М. Факторы роста и регуляторные пептиды в клинической и эстетической медицине / А.В. Картелишев, Н.С.Смирнова, О.М.Демина.// Эстетическая медицина. - №2. - 2012. - С. 298-302

Публикации в материалах конгрессов и конференций

32. Демина, О.М. Роль регуляторных пептидов в патогенезе акне / О.М.Демина // Материалы III Московского Форума «Дерматовенерология и

косметология: синтез науки и практики» 16-18 октября 2013. - Москва. - 2013. - С.28.

33. Демина, О.М. Иммуногенетические механизмы патогенеза акне / О.М.Демина // Материалы IV Московский форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» 15-17 октября 2014 года, Москва. - 2014 - С. 29

34. Демина, О.М. Иммуногистохимия как важный метод идентификации биомаркеров в клинической практике/ Большева А.А., Демина О.М., Карпова Е.И., Карымов О.Н. //Материалы VII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. - 2017 - с.38

35. Demina, O.M. Pathophysiological significance of apoptosis markers in the pathogenesis of acne/ O.M.Demina, A.V. Kartelishvili // 14th BADV congress in Vilnius, Lithuania. - 2017. – P.3

36. Demina, O.M. Pathophysiological mechanisms of chronic inflammation in acne/ O.M.Demina, A.V. Kartelishvili, E.I. Karpova, N.N.Potekaev// 5th EADV Spring Symposium Budva, Montenegro. - 2018. -S.746.

37. Demina, O.M. Pathogenetic mechanisms of the receptor-dependent signaling pathway of apoptosis in acne/ O.M. Demina //16th International Conference on Innate Immunity. - 2019. - P 59. режим доступа: <https://www.aegeanconferences.org/src/App/abstracts/view/5681>.

38. Демина, О.М. Роль фибробластов в воспалении и регенеративном потенциале кожи/ М.А. Григалашвили, О.М. Демина, З.И. Газитаева// Материалы XII Международного форума дерматовенерологов и косметологов. - 2019. - С. 92.

39. Демина, О.М. Молекулярно-генетические факторы антиоксидантной системы в патогенезе акне/ О.М. Демина//Материалы 10 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. - 2020. - С. 15-16.

40. Демина, О.М. К вопросу о роли наследственных факторов при рубцах постакне/ Н.Н.Потекаев, О.М. Демина// Материалы 10 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. - 2020. - С.44.
41. Демина, О.М. Роль сигнального пути JAK в патогенезе акне/ А.Г. Румянцев, О.М. Демина// Российский вестник перинатологии и педиатрии, №4. - Т.65. - 2020. - С.357 (Материалы XIX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием 20-22 октября 2020
42. Демина, О.М. Роль молекулярно-генетических факторов воспаления в патогенезе акне / О.М. Демина// Материалы 14 Международного форума дерматовенерологов и косметологов. – 2021 – С.98
43. Демина, О.М. Молекулярные механизмы эпигенетической регуляции патогенеза акне/ Н.Н. Потекаев, О.М. Демина// Материалы 14 Международного форума дерматовенерологов и косметологов. – 2021 – С.98-99
44. Демина, О.М. Роль полиморфизма генов врожденного иммунитета в патогенезе тяжелой формы акне/ О.М. Демина //Материалы 11 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. - 2021 - С.42
45. Демина, О.М. Патологические механизмы развития воспалительной реакции при акне/ Потекаев Н.Н., Демина О.М, Косталевская А.В., Шульгина И.Г., Ильин Л.А., Палуха В.В., Рустамов А.Н., Власова М.В.// Материалы 11 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. 2021. - С.57-58.
46. Демина, О.М. Роль молекулярно-генетических факторов ремоделирования клеточного матрикса в патогенезе акне/О.М. Демина//Материалы 11 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. - 2021.- С.59

47. Демина, О.М. Роль наследственных факторов в регуляции патогенеза акне//О.М. Демина, Н.Н. Потекаев, Е.И. Карпова, А.В. Косталевская, А.Н. Каирова, В.В.Солнцев, Н.Ф.Заторская // Материалы 15 Международного форума дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики», 2022, С.7-8
48. Демина, О.М. Клинико-anamнестические факторы торпидного течения акне /Д.И. Хатаева, Н.Н. Потекаев, О.М. Демина и др.// Материалы 12 Всероссийского форума НАДК «Дерматовенерология: синтез науки и практики», 2022, с. 37
49. Демина, О.М. Патогенетическая роль полиморфизмов генов транскрипционных факторов при тяжелой степени акне/ О.М. Демина// Материалы 12 Всероссийского форума НАДК «Дерматовенерология: синтез науки и практики», 2022, с. 48-49
50. Демина, О.М. Сигнальные пути эффектов системных ретиноидов/ О.М. Демина, Н.Н. Потекаев, Е.И. Карпова, Д.И. Хатаева, А.В.Косталевская, А.Н.Каирова, Л.А. Ильин // Материалы 12 Всероссийского форума НАДК «Дерматовенерология: синтез науки и практики», М.: 2022, с. 56.
51. Демина О.М. Роль гетерогенности фибробластов при патологии кожи /О.М. Демина, Е.И. Карпова, О.И.Данищук, М.В.Козырева, Д.И. Труфанов, А.Х. Мамедов// Материалы 16 Всероссийского Съезда Национального Альянса Дерматовенерологов и Косметологов, М.: 2023, С. 36
52. Demina O.M. Molecular and genetic mechanisms of dermal matrix remodeling in the pathogenesis of severe acne/O.M. Demina// 5th International Conference on ImmunoMetabolism: Molecular and Cellular Immunology of Metabolism, 2023, e1. (режим доступа: URL: <https://www.aegeanconferences.org/src/App/abstracts/view/7712> (дата обращения: 02.05.2023))

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. Российском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012, 2017);
2. Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (Москва, 2013);
3. II, III, IV, V Московском Форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 2012–2015);
4. XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2013);
5. II, III, IV Национальных конгрессах «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (Москва, 2012, 2013, 2015, 2020);
6. X Европейском конгрессе по эстетической медицине U.I.M.E. (Москва, 2014);
7. Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2013–2017, 2019–2022);
8. II Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2014);
9. 24th Congress European Academy of Dermatology and Venereology (Copenhagen, Denmark, 2015);
10. 13th Symposium European Academy of Dermatology and Venereology (Athens, Greece, 2016);
11. Европейском конгрессе по эстетической и лазерной медицине (Москва, 2017);
12. 15th International Conference on Innate Immunity in memory of Alessandro Moretta (Chania, Crete, 2018);
13. 27th Congress European Academy of Dermatology and Venereology (Paris, France, 2018);
14. 4th International Conference on ImmunoMetabolism: Molecular and Cellular Immunology of Metabolism (Rhodes, Greece, 2019),
15. 16th International Conference on Innate Immunity (Rhodes, Greece, 2019),

16. III Международном конгрессе «Health age. Активное долголетие» (Москва, 2021);
17. 16–18-м Всероссийских Съездах НАДК (2023–2025).

Участники заседания отмечают, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана** концептуальная схема патогенеза акне тяжелого течения;
- **предложена** оригинальная научная гипотеза о значимости дифференцированной экспрессии рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона), лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне тяжелого течения в патогенезе заболевания;
- **доказана** перспективность молекулярно-генетической диагностики акне тяжелого течения;
- **введены** математические модели прогнозирования риска развития тяжелой формы акне, включающие значимые биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические предикторы риска дерматоза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** роль в патогенезе акне тяжелого течения цитокинов, регулирующих воспаление: 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).
- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов исследования у пациентов акне тяжелого течения, в том числе мультиплексный иммуноферментный

анализ, метод ПЦР в режиме реального времени, метод высокопроизводительного секвенирования ДНК - секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS), алгоритмы биоинформатического анализа, морфологическое, включая иммуногистохимическое исследование, комплекс методов медицинской статистики (однофакторная и многофакторная логистическая регрессия, алгоритмы машинного обучения);

- **изложена** научная идея о роли 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 в патогенезе акне тяжелого течения;

- **раскрыто** существование молекулярно-генетических факторов эффективности терапии у пациентов с акне тяжелого течения с участием генов, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее производные: *NSD1* (rs1363405) в экзонах, *NSD1* (rs28932178) в экзонах, *PTCH1* (rs574688) в интроне, *PDGFRB* (-(.)) в зоне upstream, *ABCA1* (rs2777801) в интроне, *RET* (- (.)) в интронах и генов, регулирующих работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол *TBXA2R* (-(.)) в зоне 5'UTR, *NSD1* rs1363405, *NSD1* rs28932178 в экзонах, *STAT3* -(.);

- **изучены** корреляционные связи иммунных, генетических и иммуногистохимических параметров у пациентов акне тяжелого течения;

- **проведена** оптимизация существующих подходов к оценке риска развития акне тяжелого течения.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

- **разработаны** и внедрены в практическую деятельность методики молекулярно-генетической и иммунологической диагностики акне тяжелого течения;

- **определена** необходимость исследования уровня IL-2, IL-12 (p70), IL-19, IL-22 и IL-29 / IFN- λ 1 как потенциальных мишеней для возможной таргетной терапии акне тяжелого течения;

- **созданы и зарегистрированы** способы оценки и прогнозирования риска тяжелой формы акне на основе определения экспрессии генов (получено 2 патента);

- **представлены** научно-обоснованные предложения по направлениям разработки персонализированного алгоритма ранней диагностики и прогнозирования риска тяжелого течения акне.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- все результаты обследований получены на сертифицированном оборудовании, получена воспроизводимость результатов исследования;

- теория построена на доказанных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

- идея базируется на обобщении личного и общемирового опыта ведения пациентов исследуемой популяции;

- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, объем проведенных исследований достаточен для выработки обоснованных заключений.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации:

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования, непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, личном участии в апробации результатов исследования, в непосредственном личном участии в проведении иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по полученным результатам. Представленное диссертационное исследование полностью написано автором.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям и рекомендация к защите

Диссертация Деминой О.М. «Молекулярно-генетические механизмы развития и иммуногистохимические характеристики акне с прогрессивным течением» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что поддерживается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.

Диссертационная работа изложена на 391 странице текста, содержит 108 таблиц и 61 рисунок. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список сокращений и список литературы, приложение. Библиография включает 397

источников, в том числе 52 отечественных и 345 зарубежных.

Положительная оценка диссертации вытекает из ее актуальности, достоверности полученных данных, их научной новизны, научно-практической значимости и обоснованности выводов.

Исходя из вышеперечисленного, **постановили:**

Диссертация Деминой О.М. «Молекулярно-генетические механизмы развития и иммуногистохимические характеристики акне с прогрессивным течением» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, которые могут быть квалифицированы как крупное научное достижение в области иммунологии и дерматовенерологии: представлены оригинальные данные об молекулярно-генетических и иммунологических механизмах в патогенезе 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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 1), впервые охарактеризованы особенности распределения 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; 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, МЛР LASSO, RF и XGB и показана их высокая прогностическая значимость.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 № 1382) и может быть представлена к защите в специализированном диссертационном совете.

Заключение принято на совместном заседании с участием специалистов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.


Присутствовало на заседании 16 человек, из них 10 докторов наук и 6 кандидатов наук по специальностям рассматриваемой диссертации.

Результаты голосования: "за" – 16 чел., "против" – нет, "воздержалось" – нет, протокол № 135/25 от 27 февраля 2025 г.

Председатель заседания:
профессор кафедры кожных болезней
и косметологии ИНОПР
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
д.м.н., профессор


В.Ю. Васенова

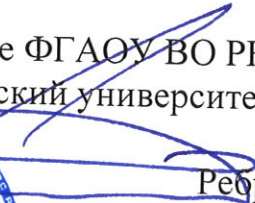
Секретарь заседания к.м.н.


Д.Ф. Кашечаров

Подпись д.м.н., профессора В.Ю. Васеновой и к.м.н. Д.Ф. Кашечарова
заверяю

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет)

д.б.н., профессор


Ребриков Денис Владимирович

30.04.2025

