

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор
Релько Андрей Николаевич



«24» *февраля* 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Носыревой Ксении Константиновны «Роль микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология»

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационное исследование посвящено одной из ключевых проблем клинической иммунологии – роли микробиоты кожи в патогенезе атопического дерматита (АтД). АтД представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, распространенность которого в детской популяции достигает 20%, а среди взрослых составляет 2-10%. Заболевание значительно снижает качество жизни пациентов, часто рефрактерно к стандартной терапии и ассоциировано с высокими экономическими затратами на лечение и реабилитацию. Известно, что патогенетическая роль микробиоты кожи в развитии и хронизации АтД связана с нарушением барьерной функции кожи, а также с модуляцией иммунного ответа. Так в последние годы особое внимание уделяется колонизации кожи бактерией *Staphylococcus aureus* и грибами рода *Malassezia*, способным модулировать иммунный ответ через различные

механизмы. Кроме того, чрезмерная сухость и сильный зуд, возникающие на разных участках кожи, не только значительно ухудшают качество жизни пациентов, но и усугубляют нарушение барьерной функции кожи при расчесывании, создавая «ворота» для дальнейшей ее колонизации патогенами.

Однако несмотря на значительные успехи в понимании иммунопатогенеза АтД, многие его аспекты остаются дискуссионными. Так остаются неясными молекулярные механизмы, опосредующие взаимодействие микробных метаболитов с рецепторами эпителиальных и иммунных клеток. Ключевой проблемой, сдерживающей внедрение знаний о патогенезе АтД в клиническую практику, является отсутствие высокочувствительных методов оценки микробного дисбиоза кожи. Традиционные культуральные методы диагностики обладают относительно низкой чувствительностью, особенно в отношении труднокультивируемых микроорганизмов, в связи с чем разработка новых диагностических подходов является крайне актуальной задачей. Актуальность дальнейшего изучения механизмов иммунопатогенеза АтД обусловлена и тем, что показатели изменения и нарушения регуляции микробиома кожи могут служить биомаркерами как для диагностики, так и для лечения АтД. Наряду с этим, крайне важна разработка высокочувствительных количественных методов диагностики микробиома кожи для количественной характеристики его связи с иммунопатогенезом и хроническим воспалением.

В связи с изложенным, диссертационная работа К.К. Носыревой, целенаправленная на изучение особенностей изменения состава микробиоты кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита и определение пороговых значений микробной нагрузки, ассоциированной с воспалением, полностью отражает актуальность заявленной темы.

Соответствие темы диссертации указанной специальности

Диссертация соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (направления исследований: №5; №6).

Основные результаты диссертационной работы

В ходе диссертационного исследования в первую очередь была разработана и валидирована оригинальная методика мультиплексной количественной ПЦР-РВ, предназначенная для комплексной диагностики бактериально-грибкового дисбиоза кожи при АтД. Разработанная панель включает определение клинически значимых для иммунопатогенеза АтД мишеней, таких как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Malassezia* spp., *Candida* spp., дерматомицеты и другие. Автором проведена оптимизация всех этапов методики – от выделения ДНК до построения калибровочных кривых, что обеспечило высокую воспроизводимость и точность количественного определения микроорганизмов. Сравнительный анализ диагностической информативности разработанной методики и культурального метода исследования продемонстрировал её значительное превосходство, особенно в отношении выявления грибкового компонента микробиоты. Так, частота обнаружения *Malassezia* spp. методом ПЦР-РВ составила 90,9% против 2,7% при культуральном исследовании ($p < 0,0001$), то есть в 33 раза чаще. Частота обнаружения *S. aureus* методом ПЦР-РВ также была достоверно выше, чем при культуральном исследовании ($p < 0,001$).

С применением валидированной методики автором были проанализированы образцы кожи, полученные от 110 пациентов с atopическим дерматитом и 86 условно-здоровых лиц. Результаты тестирования показали, что дисбиотические нарушения при АтД носят избирательный характер и не сводятся к простому увеличению общей микробной обсеменённости кожи. Ключевой находкой стала избирательная гиперколонизация *Staphylococcus aureus*: медиана концентрации *S. aureus* у пациентов с АтД составила 4,1 lg копий ДНК/мл, что в 100 раз выше, чем в группе условно-здоровых лиц ($p < 0,001$). При этом уровни колонизации *Streptococcus* spp. и других бактериальных таксонов значимо не различались между группами. Установлены сильные положительные корреляционные связи между уровнем колонизации *St. aureus* и клинической тяжестью заболевания ($p < 0,001$), концентрацией общего IgE ($p < 0,001$) и

эозинофилией ($p < 0,001$). Эти данные количественно подтверждают роль *S. aureus* как активного триггера Th2-опосредованного иммунного ответа.

Грибковый компонент микробиоты при atopическом дерматите также продемонстрировал значительные изменения: частота носительства *Candida* spp. у пациентов с atopическим дерматитом составила 32,7% против 8,1% в группе условно-здоровых лиц ($p < 0,001$), при этом вид *Debaryomyces hansenii* (*Candida famata*) выявлялся с частотой 19,1% в группе пациентов и 7,0% в группе условно-здоровых ($p < 0,05$). Количественная нагрузка *Candida* spp. не различалась между группами, что свидетельствует о нарушении колонизационной резистентности кожи у пациентов с тяжёлым течением заболевания. Дрожжи *Malassezia* spp. обнаружены у 90,9% пациентов с АтД и у 80,2% условно-здоровых лиц ($p < 0,05$). При этом выявлена качественная перестройка видового состава: частота *Malassezia sympodialis* снижена в группе пациентов с АтД ($p < 0,05$). Уровень колонизации *Malassezia* spp. не коррелировал с концентрацией общего IgE, но был значимо выше у пациентов с тяжёлым течением заболевания (медиана 3,8 lg копий ДНК/мл) по сравнению с пациентами лёгкой и среднетяжёлой степени (медиана 2,9 lg копий ДНК/мл; $p < 0,05$). Дерматофитные грибы не были обнаружены ни в одной из исследуемых групп.

Важно отметить, что на основе ROC-анализа, выполненного с использованием количественных данных ПЦР-РВ, Носыревой К.К. впервые сформулирована новая концепция «порога колонизации», согласно которой переход от бессимптомного носительства микроорганизмов к иммуноопосредованному воспалению определяется превышением диагностически значимых пороговых значений микробной нагрузки. Так для *Staphylococcus* spp. и *S. aureus* пороговое значение составило $>4,0$ lg копий/мл; для *Malassezia* spp. – $>3,0$ lg копий/мл; для общей бактериальной нагрузки – $>5,0$ lg копий/мл, превышение которых коррелирует с клиническими признаками инфекционного осложнения и может служить объективным лабораторным критерием для назначения таргетной антимикробной терапии.

Таким образом, комплексный количественный подход, реализованный в разработанной ПЦР-методике, позволяет объективно оценить вклад микробного дисбиоза в иммунопатогенез АтД и обосновать персонализированную терапию.

Достоверность полученных результатов

Диссертация Носыревой К.К. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, четко сформулированную цель которой можно считать достигнутой, полученные результаты, обладающие научной новизной, - весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы – достаточно аргументированными. обеспечены репрезентативным объемом клинического материала,

Достоверность полученных результатов исследования определяется адекватными целями и задачами исследования, достаточным объемом клинического материала и строгой научной методологией. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. В работе использованы современные методы исследования, выполненные на сертифицированном оборудовании и полностью соответствующие цели и поставленным задачам. Наряду с традиционным культуральным методом оценки микробиоты кожи на стандартных и селективных питательных средах, для независимого подтверждения специфичности амплификации и валидации результатов, полученных методом ПЦР в реальном времени, автором проведена выборочная верификация с использованием секвенирования по Сэнгеру, а количественное определение общего IgE в сыворотке крови - методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Для объективной интерпретации полученных результатов автором использованы современные методы математической статистики (программное обеспечение Python 3.9 и библиотек SciPy, Pandas и StatsModels), адекватные типу распределения переменных и характеру изучаемых взаимосвязей.

Сформулированные выводы и рекомендации научно обоснованы, соответствуют основным положениям диссертации и существу выполненной работы.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, среди которых 5 статей - в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций, 2 публикации в материалах конгрессов и конференций.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы и дает полное представление о выполненной работе.

Научная новизна диссертационной работы

В диссертационной работе получен ряд принципиально новых результатов, расширяющих представления о роли микробиоты кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита.

Впервые с помощью разработанной методики количественной ПЦР-РВ показано, что колонизация кожи *Staphylococcus aureus* выступает самостоятельным триггером воспаления: уровень бактериальной нагрузки прямо коррелирует с концентрацией общего IgE, эозинофилией и тяжестью заболевания, что свидетельствует о ключевой роли стафилококковой гиперколонизации в Th2-поляризации иммунного ответа.

В отношении грибкового компонента микробиоты кожи впервые установлено, что увеличение уровня колонизации *Malassezia* spp. вносит вклад в поддержание хронического воспаления через IgE-независимые механизмы, поскольку его уровень ассоциирован с тяжестью АД, но не сопровождается повышением концентрации общего IgE. Кроме того, впервые охарактеризован грибковый состав кожи при АД: выявлено повышение частоты носительства *Candida* spp., в том числе *Debaryomyces hansenii* (*C. famata*), а также качественная перестройка видового спектра *Malassezia*.

Таким образом, в работе впервые с помощью метода ПЦР-РВ показано, что бактериальный и грибковый дисбиоз кожи является активным участником иммунопатологического процесса при АтД.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Диссертационная работа имеет существенную теоретическую значимость, поскольку она расширяет современные представления об иммунопатогенезе АтД. В работе доказано, что микробный дисбиоз кожи является не пассивно сопутствующим феноменом, возникающим вследствие нарушения эпидермального барьера, а активным звеном патогенеза, способным самостоятельно инициировать и поддерживать хроническое воспаление. Это принципиально пересматривает упрощённую линейную модель развития заболевания («барьерный дефект → колонизация → воспаление») и обосновывает новую парадигму, в которой микробиота рассматривается как динамический модулятор иммунного гомеостаза, способный запускать патологический процесс.

Теоретическую значимость представляет дифференцирование двух патогенетических путей, опосредованных различными таксонами микроорганизмов. Первый – IgE-зависимый, ассоциированный с колонизацией *Staphylococcus aureus*, – реализуется через суперантиген-опосредованную поликлональную активацию Т-клеток и Th2-поляризацию иммунного ответа. Второй путь – IgE-независимый, связанный с *Malassezia* spp., – опосредуется, вероятно, через активацию инфламмосомы NLRP3 в кератиноцитах и продукцию провоспалительных цитокинов. Данное разграничение может объяснять клиническую гетерогенность АтД, разнообразие фенотипов заболевания, а также различный ответ на терапию у пациентов.

Кроме того, обосновано существование «иммунологически безопасного» уровня колонизации, ниже которого иммунная система сохраняет толерантность, что меняет подходы к интерпретации микробиологических данных и формирует теоретическую базу для выделения эндотипов АтД.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Научно-практическая значимость диссертационной работы К.К. Носыревой является наиболее весомой, что обусловлено как разработкой нового диагностического инструмента, так и внедрением объективных критериев для клинического принятия решений.

Прежде всего, автором создана и валидирована оригинальная методика мультиплексной количественной ПЦР-РВ, предназначенная для комплексной оценки микробного дисбиоза кожи у пациентов с АтД. Данная методика включает определение клинически значимых мишеней, охватывающих основные бактериальные и грибковые таксоны, ассоциированные с иммунопатогенезом АтД, включая *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* spp., *Candida* spp. и другие. В отличие от традиционных культуральных методов диагностики, которые обладают относительно низкой чувствительностью, особенно в отношении труднокультивируемых микроорганизмов, и дают лишь качественную или полуколичественную оценку, разработанная ПЦР-РВ методика позволяет в одном анализе не только идентифицировать возбудителей, но и точно определить их абсолютное содержание в образце. Это принципиально важно, поскольку именно количественная нагрузка, как показано в исследовании, определяет переход от комменсального носительства к патологической колонизации, индуцирующей воспаление. Применение данного подхода в клинической практике преодолевает основные ограничения культуральной диагностики: обеспечивает высокую чувствительность, сокращает время получения результата и позволяет одновременно оценивать бактериальный и грибковый компоненты дисбиоза, что критично для диагностики сочетанных инфекционных осложнений.

Вторым ключевым практическим результатом является научное обоснование и установление объективных пороговых значений микробной нагрузки, которые могут служить лабораторными критериями для дифференциальной диагностики и выбора терапии. Автором показано, что

превышение уровня колонизации *S. aureus* и *Staphylococcus* spp. выше 4,0 lg копий/мл, *Malassezia* spp. выше 3,0 lg копий/мл, а общей бактериальной нагрузки выше 5,0 lg копий/мл достоверно коррелирует с тяжестью заболевания. Эти количественные критерии являются объективным показанием для назначения этиотропной терапии, что позволяет врачу принимать решение не эмпирически, а на основании лабораторных данных. Внедрение таких порогов в клиническую практику минимизирует нерациональное применение антибиотиков и антимикотиков, снижает риски развития лекарственной резистентности и предотвращает усугубление дисбиоза кожи при АтД.

Кроме того, разработанная методика предоставляет возможность объективного мониторинга эффективности проводимой терапии. Количественная оценка микробной нагрузки до и после лечения позволяет своевременно оценить ответ на терапию, при необходимости корректировать схему лечения и оптимизировать длительность курса. Это способствует более рациональному использованию лекарственных средств, сокращению сроков госпитализации и улучшению контроля над заболеванием. Важно также, что методика позволяет дифференцировать инфекционное обострение АтД, обусловленное избыточной микробной колонизацией, от неинфекционного обострения, что является основой для выбора правильной тактики ведения пациента – назначения антимикробных препаратов или усиления противовоспалительной терапии.

Таким образом, результаты исследования создают научно обоснованную базу для внедрения в клиническую практику количественных критериев оценки дисбиоза и персонализированного подбора антимикробной терапии, что позволит повысить эффективность лечения и улучшить прогноз у пациентов с АтД, осложнённым микробным дисбиозом.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа К.К. Носыревой изложена на 127 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру: введение, обзор

литературы, описание материалов и методов исследования, анализ полученных результатов, их обсуждение, заключение, выводы, список литературы и приложение с актами внедрения результатов. Работа содержит 13 рисунков и 12 таблиц. Библиография включает 144 источника, из них 18 отечественных и 126 зарубежных.

Во введении обоснованы актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Обзор литературы представляет собой глубокий систематический анализ современных данных об иммунопатогенезе атопического дерматита, роли микробиоты кожи и ограничениях существующих методов диагностики, что свидетельствует о глубоком понимании автором проблемы.

Глава «Материалы и методы» достаточно подробно описывает дизайн исследования, условия формирования клинических групп и забор биологического материала, характеристику клинических групп, а также использованные молекулярно-биологические, микробиологические, иммунологические и статистические методы, что подтверждает высокий методический уровень работы и обеспечивает высокую воспроизводимость и достоверность результатов.

Глава «Результаты» последовательно излагает данные о формировании целевой панели микроорганизмов, ассоциированных с АД, разработке нуклеотидных последовательностей специфичных праймеров и TaqMan-зондов с помощью программного обеспечения Unipro UGENE v.50.0 (Россия), данные об оптимизации и валидации условий ПЦР в режиме реального времени, сравнительном анализе бактериального и грибкового компонентов микробиоты, их корреляциях с иммунологическими параметрами и тяжестью заболевания, а также о пороговых уровнях колонизации.

В главе «Обсуждение результатов» Носыревой К.К. проведенный глубокий анализ полученных данных, их сопоставление с литературными источниками и интерпретация с позиций современной иммунологии. Заключение содержит обобщение итогов, практические рекомендации и

перспективы дальнейших исследований. Выводы сформулированы лаконично, аргументированно и полностью соответствуют поставленным задачам.

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

Материалы диссертации доложены на 9-ти российских конгрессах и форумах, а ее основные результаты опубликованы в 7 печатных работах, из которых 5 статей - в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций, и 2 публикации - в материалах конгрессов и конференций.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Носыревой Ксении Константиновны «Роль микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки) является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих существенное значение для иммунологии: установлена взаимосвязь между микробным дисбиозом и иммунопатогенезом АтД; разработан и валидирован новый высокочувствительный метод количественной диагностики дисбиоза; доказано, что гиперколонизация кожи *Staphylococcus aureus* и *Malassezia* spp. является активным триггером воспаления; впервые установлены объективные пороговые значения микробной нагрузки, позволяющие дифференцировать патологическую колонизацию от бессимптомного носительства; полученные результаты имеют значение для понимания иммунопатогенеза АтД и обладают выраженной практической ценностью, поскольку предложенный диагностический подход может служить основой для персонализированной терапии и мониторинга эффективности лечения.

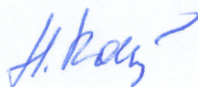
Диссертационная работа Носыревой К.К. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» (биологические науки).

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (протокол № 1 от 26.08 2026 г.).

Отзыв составила:

Доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры клинической иммунологии,
аллергологии и лабораторной диагностики
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России



Н.В. Колесникова

Подпись Колесниковой Н.В. заверяю:
Учёный секретарь



Т.А. Ковелина

«14» августа 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д.4;

тел. +7 (800) 444-19-20;

официальный сайт: <https://www.ksma.ru/>;

e-mail: corpus@ksma.ru