

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного

бюджетного учреждения

«Государственный научный центр

«Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства,

академик РАН, д.м.н., профессор

М.Р. Хаитов

« 10 » 03 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства

о диссертационной работе Носыревой К.К.

«Роль микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита»

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности «3.2.7. Иммунология»

Диссертация «Роль микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Соискатель Носырева Ксения Константиновна, 13 августа 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации, в 2019 году с отличием окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» Министерства сельского хозяйства

Российской Федерации, ветеринарно-биологический факультет, по специальности «06.04.01 Биология». В период подготовки диссертации соискатель работала в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в должности младшего научного сотрудника, а также по совместительству — старшим научным сотрудником в ООО «ДНК-Технология-ТС».

Научный руководитель: Болдырева Маргарита Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики и тканевой совместимости ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России.

Слушали:

1. Выступление Носыревой К.К. об основных результатах диссертационной работы.
2. Выступление рецензента д.м.н. Елисютинной О.Г.
3. Выступление рецензента к.б.н. Никольского А.А.

По результатам рассмотрения диссертации принято следующее

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследования

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, ключевыми проявлениями которого служат интенсивный зуд и сухость кожных покровов. Заболевание широко распространено, особенно среди детей. АтД часто осложняется вторичными инфекциями, что определяет его медицинскую и социальную значимость.

В основе иммунопатогенеза АтД лежит сложная дисрегуляция врождённого и адаптивного иммунитета. В острой фазе доминирует Th2-иммунный ответ с продукцией цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31. Под влиянием этих цитокинов происходит переключение синтеза иммуноглобулинов на IgE. Одновременно возрастает число эозинофилов в крови и активируются тучные клетки. IL-4 и IL-13 подавляют синтез структурных белков эпидермиса — филаггрина и лорикрина. Следствием этого становится нарушение формирования натурального увлажняющего фактора. Трансэпидермальная потеря воды увеличивается, что облегчает проникновение аллергенов через кожный барьер. Важную роль патогенезу АтД играет тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Он выделяется кератиноцитами при повреждении кожного барьера. TSLP активирует дендритные клетки, поляризующие Т-клетки по Th2-пути. Кроме того, TSLP напрямую связывается с рецепторами на сенсорных нейронах, вызывая зуд. Расчёсывание дополнительно повреждает эпидермис. При хроническом течении к Th2-иммунному ответу присоединяются Th1, Th17 и Th22. Повышенная экспрессия IL-17 и IL-22 поддерживает хроническое воспаление.

Особую роль в иммунопатогенезе АтД играет микробный дисбиоз. Он не просто следствие нарушенного барьера кожи, а активный участник патогенеза. До 90% пациентов имеют колонизацию кожи *Staphylococcus aureus*. Бактерия продуцирует суперантигены (SEA, SEB, TSST-1). Они связываются с V β -цепью Т-клеточного рецептора и МНС II вне антиген-связывающей щели. Это вызывает поликлональную активацию Т-клеток и массивный выброс IL-4, IL-5, IL-13. Токсин

δ -гемолизин индуцирует дегрануляцию тучных клеток через MRGPRX2, усиливая зуд, отёк и воспаление.

Существенный вклад вносят липофильные дрожжи рода *Malassezia*. Их антигены активируют инфламмасому NLRP3 в кератиноцитах. Это приводит к секреции IL-1 β , а также индукции IL-8, IL-22, CCL17 и CCL22. Таким образом, грибковый дисбиоз поддерживает хроническое воспаление через механизмы врождённого и адаптивного иммунитета.

Однако изучение микробного фактора сдерживается ограничениями культуральных методов. Они обладают низкой чувствительностью, особенно к труднокультивируемым таксонам, и дают лишь качественную оценку.

Следовательно, для количественной характеристики связи микробного дисбиоза с иммунопатогенезом и хроническим воспалением при АтД актуальна разработка высокочувствительных количественных методов диагностики микробиома кожи.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности

Тема диссертации полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (Направления исследований: №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).

Степень разработанности темы исследования

Диссертационная работа посвящена изучению роли микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита. На сегодняшний день достигнуты значительные успехи в понимании иммунопатогенеза АтД. Установлена роль цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31. При хроническом течении выявлено вовлечение субпопуляций Th1, Th17 и Th22. Доказано, что колонизация кожи *S. aureus* и грибами рода *Malassezia* не случайна. Эти микроорганизмы активно модулируют иммунный

ответ. Для *S. aureus* показана суперантиген-опосредованная активация Т-клеток и, отдельно, дегрануляция тучных клеток. Для *Malassezia* установлена активация инфламماسомы NLRP3 в кератиноцитах. Этот процесс сопровождается секрецией IL-1 β и выработкой широкого спектра хемокинов. Биологическая роль дисбиоза как активного участника патогенеза АтД обоснована.

Культуральные методы диагностики традиционно применяются для выявления инфекционных осложнений АтД. Однако эти методы имеют ограничения. Это низкая чувствительность и учёт только жизнеспособных клеток. Мёртвые микроорганизмы не детектируются, хотя их биомасса и генетический материал влияют на иммунную систему пациента с АтД. Из этих ограничений вытекают нерешённые задачи по оценке роли дисбиоза при АтД.

Одним из ключевых аспектов иммунопатогенеза АтД остается не до конца охарактеризованная связь этого процесса с микробным дисбиозом кожи. Для ее количественного анализа в рамках данной работы необходимо разработать новую ПЦР-методику для оценки дисбиоза кожи при АтД.

Цель исследования

Изучить особенности изменения состава микробиоты кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита и определить пороговые значения микробной нагрузки, ассоциированные с воспалением.

Задачи исследования

1. Опираясь на известные данные о роли микробиоты в иммунопатогенезе атопического дерматита, создать новую методику на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени для улучшенной диагностики дисбиоза кожи. Доказать эффективность методики по сравнению с культуральными методами диагностики.
2. Провести сравнительный анализ микробиоты кожи у пациентов с атопическим дерматитом и у условно-здоровых лиц. Выявить таксоны микроорганизмов, которые могут быть ассоциированы с иммуноопосредованным заболеванием.

3. Установить количественные корреляционные взаимосвязи между уровнем колонизации кожи микроорганизмами и продукцией IgE у пациентов с атопическим дерматитом.

4. Охарактеризовать дисбиотические паттерны (видовой состав и количественные соотношения микроорганизмов), ассоциированные с тяжестью атопического дерматита.

5. Установить пороговые значения микробной нагрузки на коже, которые позволяют отличить бессимптомную колонизацию от колонизации, вызывающей активацию иммунопатологического процесса при атопическом дерматите.

Положения, выносимые на защиту

1. Микробный дисбиоз кожи при атопическом дерматите является активным триггером воспаления, что доказано с помощью разработанной методики ПЦР-РВ, обладающей достоверно более высокой чувствительностью по сравнению с культуральными методами диагностики.

2. Колонизация кожи бактерией *S. aureus* ассоциирована с повышением уровня общего IgE и эозинофилов, в то время как колонизация грибами рода *Malassezia* коррелирует с тяжестью заболевания, но не сопровождается значимыми изменениями этих показателей.

3. Установлен количественный порог уровня колонизации кожи микроорганизмами, превышение которого отличает патогенную колонизацию, индуцирующую иммуноопосредованное воспаление, от бессимптомного носительства.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Диссертационная работа была проведена в рамках научно-исследовательской работы на тему «Роль микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита» на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 7 от 07.08.2024).

Тема диссертации утверждена на заседании секции № 1 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, протокол № 4 от 18.09.2025 г.

Основные результаты диссертационной работы

В ходе исследования в первую очередь была разработана и валидирована оригинальная методика мультиплексной количественной ПЦР-РВ, предназначенная для комплексной диагностики бактериально-грибкового дисбиоза кожи при АтД. Методика включает определение клинически значимых для иммунопатогенеза АтД мишеней, таких как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Malassezia* spp., *Candida* spp., дерматомицеты и др. 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. Частота обнаружения *Malassezia* spp. методом ПЦР 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 выше, чем при культуральном исследовании ($p < 0,001$). Таким образом, разработанная ПЦР-методика впервые обеспечивает возможность количественной оценки сочетанного бактериально-грибкового дисбиоза, что принципиально важно для изучения его роли в иммунопатогенезе атопического дерматита.

С применением валидированной методики были проанализированы образцы кожи, полученные от участников исследования отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Было проанализировано 110 образцов от пациентов с атопическим дерматитом и 86 от условно-здоровых лиц. Результаты тестирования показали, что дисбиотические нарушения при АтД носят избирательный характер и не сводятся к простому

увеличению общей микробной обсемененности кожи. Ключевой находкой стала избирательная гиперколонизация *Staphylococcus aureus*. Медиана концентрации *S. aureus* у пациентов с atopическим дерматитом составила 4,1 lg копий ДНК/мл, что в 100 раз выше, чем в группе условно-здоровых лиц ($p < 0,001$). Уровни колонизации *Streptococcus* spp. и других бактериальных таксонов значимо не различались между группами.

Установлены сильные положительные корреляционные связи между уровнем колонизации *S. aureus* и клинической тяжестью заболевания ($p < 0,001$), концентрацией общего IgE ($p < 0,001$) и абсолютным числом эозинофилов периферической крови ($p < 0,001$). 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 ($p < 0,001$). Вид *Debaryomyces hansenii* (ранее *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. Это обнаружение свидетельствует о нарушении колонизационной резистентности кожи у пациентов с тяжёлым течением заболевания.

Дрожжи *Malassezia* spp. обнаружены у 90,9% пациентов с atopическим дерматитом и у 80,2% условно-здоровых лиц ($p = 0,04$). При этом выявлена качественная перестройка видового состава, так частота *Malassezia sympodialis* снижена в группе пациентов с АД ($p < 0,05$). 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 (рода *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Nannizzia*) не были обнаружены ни в одной из исследуемых групп.

На основе ROC-анализа, выполненного с использованием количественных данных ПЦР-РВ, впервые определены диагностически значимые пороговые значения

микробной нагрузки, позволяющие дифференцировать инфекционную и неинфекционную природу обострения атопического дерматита. 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 установленных порогов коррелирует с клиническими признаками инфекционного осложнения и может служить объективным лабораторным критерием для назначения таргетной антимикробной терапии. Таким образом, только комплексный количественный подход, реализованный в разработанной ПЦР-методике, позволяет объективно оценить вклад микробного дисбиоза в иммунопатогенез АтД и обосновать персонализированную терапию.

Степень достоверности результатов

Приведенные в диссертации данные получены с использованием современного оборудования, прошедшего своевременную поверку и зарегистрированного в Реестре средств измерения. Достоверность представленных данных обеспечены репрезентативным объёмом клинического материала, соответствующим целям исследования, и строгой научной методологией. В ходе работы были применены современные методы математической статистики, адекватные типу распределения переменных и характеру изучаемых взаимосвязей, что позволило объективно интерпретировать результаты. Установлено, что результаты диссертационной работы являются достоверными.

Научная новизна

Впервые с помощью метода ПЦР-РВ доказано, что дисбиоз кожи при АтД является триггером воспаления.

Впервые с помощью метода ПЦР-РВ установлено, что колонизация кожи *Staphylococcus aureus* выступает самостоятельным триггером воспаления, поскольку её уровень прямо коррелирует с концентрацией общего IgE, эозинофилией и тяжестью заболевания.

Впервые с помощью метода ПЦР-РВ установлено, что увеличение колонизации *Malassezia* spp. вносит вклад в поддержание хронического воспаления через IgE-независимые механизмы, так как его уровень коррелирует с тяжестью АтД, но не сопровождается повышением концентрации общего IgE.

Впервые сформулирована новая концепция «порога колонизации», согласно которой переход от бессимптомного носительства микроорганизмов к иммуноопосредованному воспалению определяется превышением строго определённого количественного уровня колонизации микроорганизма на коже.

Впервые показано, что грибковый состав микробиоты кожи при АтД включает повышение частоты носительства *Candida* spp., в том числе *Debaryomyces hansenii* (*C. famata*) и качественную перестройку видового состава *Malassezia* со снижением доли комменсального вида *Malassezia sympodialis*.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что результаты исследования расширяют представления об иммунопатогенезе АтД, доказывая, что микробный дисбиоз является активным участником воспаления. Это понимание пересматривает линейную логику развития заболевания «барьерный дефект – колонизация – воспаление». Микробный дисбиоз кожи способен поддерживать воспаление при АтД за счет персистирующей продукции стафилококковых суперантигенов (SEA, SEB, SEC, SED, SEE), липотейхоевой кислоты, протеаз и аллергенов *Malassezia* (Mala s 1, Mala s 5 и др.), которые непрерывно активируют кератиноциты и тучные клетки.

Работа вносит вклад в теорию иммунной дисрегуляции, демонстрируя, что разные таксоны микроорганизмов – *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* spp. – модулируют иммунный ответ через различные патогенетические пути (IgE-зависимый и IgE-независимый), что объясняет клиническую гетерогенность заболевания. Это позволяет теоретически выделить два сценария воспаления – аллергический, ассоциированный с колонизацией *Malassezia* spp. (через дектин-1 и

TLR2 на дендритных клетках и кератиноцитах), и суперантиген-опосредованный, ассоциированный с *S. aureus* (через прямое связывание с V β -цепью Т-клеточного рецептора в обход классического процессинга антигена) – что расширяет понимание механизмов формирования эндотипов заболевания.

Исследование теоретически обосновывает существование «иммунологически безопасного» уровня колонизации кожи комменсальными микроорганизмами. Данное понятие меняет представление о природе триггера. Важен не сам факт присутствия микроорганизма на коже, а превышение количественного порога его колонизации.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что разработана и валидирована методика мультиплексной количественной ПЦР-РВ для комплексной оценки микробного дисбиоза кожи, включающая клинически значимые для иммунопатогенеза АтД мишени.

На основании полученных результатов о роли сочетанного бактериально-грибкового дисбиоза кожи разработаны и обоснованы объективные параметры, которые могут быть использованы в клинической практике для улучшения диагностики и персонализации лечения. Разработанная и валидированная методика на основе ПЦР-РВ позволяет в одном анализе определять не только качественный состав, но и абсолютное содержание ключевых микроорганизмов, ассоциированных с иммуноопосредованным воспалением при АтД. Применение данного подхода преодолевает ограничения традиционных культуральных методов диагностики.

В исследовании научно обоснованы пороговые значения микробной нагрузки, которые служат объективным лабораторным показателем. Превышение установленных порогов коррелирует с активацией Th2-опосредованного иммунного ответа (ростом уровня общего IgE и числа эозинофилов) и тяжестью АтД, что служит объективным критерием для начала антимикробной терапии. Минимизации нерационального применения антибиотиков и антимикотиков снижает риски развития лекарственной резистентности и предотвращает усугубление дисбиоза

кожи. Кроме того, применение количественной ПЦР-РВ обеспечивает возможность осуществлять объективный мониторинг эффективности подобранной терапии АтД, своевременно её корректировать и в конечном итоге оптимизировать сроки и схемы лечения пациентов с АтД.

Практические рекомендации

Для понимания роли сочетанного бактериально-грибкового дисбиоза кожи в иммунопатогенезе АтД рекомендуется применять методы с возможностью количественной оценки уровня колонизации микроорганизмов для выявления активного компонента воспаления.

Для количественной оценки дисбиотических нарушений кожи, ассоциированных с активацией Th2-иммунного ответа у пациентов с атопическим дерматитом, рекомендуется применять разработанную мультиплексную методику ПЦР в реальном времени вместо традиционного культурального метода диагностики.

Для дифференциальной диагностики обострения АтД, опосредованного избыточной микробной колонизацией, от неинфекционного обострения рекомендуется использовать установленные количественные уровни бактериальной и грибковой нагрузки в качестве объективного лабораторного критерия для назначения этиотропной терапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования были внедрены в практическую работу отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (акт внедрения от 17 июня 2025 г.) и применяется для дифференциальной диагностики инфекционных осложнений АтД, для лабораторного обоснования таргетной терапии, для мониторинга эффективности проводимого лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшие исследования должны быть направлены на углублённое изучение механизмов, связывающих конкретные количественные параметры дисбиоза с

активацией определённых иммунных путей. Это включает корреляцию микробных профилей с экспрессией цитокинов в коже, профилями хемокинов и активностью различных популяций иммунных клеток (например, Th2, Th17, Treg).

Ключевой долгосрочной задачей является интеграция количественного анализа микробиоты в алгоритмы выбора терапии. Проспективные исследования должны быть нацелены на выявление специфических микробно-иммунных биомаркеров, предсказывающих ответ на различные виды лечения: топические ингибиторы кальциневрина, дупилумаб (анти-IL-4R α), ингибиторы JAK и другие биологические препараты.

Перспективным также является включение в анализ дополнительных иммунологически значимых мишеней. Целесообразно дополнить панель: комменсальными бактериями (например, *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium acnes*), играющими роль в поддержании иммунного гомеостаза кожи и подавлении колонизации патогенами; вирусными патогенами, часто осложняющими течение АД и влияющими на характер иммунного ответа; маркерами вирулентности и резистентности у выявленных патогенов (например, гены стафилококковых энтеротоксинов, *tesA*). Это позволит оценить не только количественную нагрузку, но и иммуногенный и патогенный потенциал микробной колонизации, что критически важно для понимания её вклада в воспаление.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По основным материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук; опубликованы 2 публикации в сборниках материалов конференций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Гуцин А. Е. Первый опыт применения метода ПЦР в реальном времени для диагностики дерматофитий и его сравнительная оценка с КОН-микроскопией и

микологическим посевом / А. Е. Гущин, **К. К. Носырева**, Е. С. Негашева, [и др.]. – Текст: непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 382–391;

2. **Носырева К. К.** Атопический дерматит – от патогенеза к инфекционным осложнениям / **К. К. Носырева**. – Текст: электронный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2025. – № 12 (162). – DOI: 10.60797/IRJ.2025.162.103 – URL: <https://research-journal.org/archive/12-162-2025-december/10.60797/IRJ.2025.162.103> (дата обращения: 25.12.2025);

3. **Носырева К. К.** Сравнительный анализ грибковой колонизации кожи у пациентов с атопическим дерматитом и здоровых индивидов / **К. К. Носырева**, О. Г. Елисютина, Д. П. Шуть, [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинская иммунология. – 2026. – Т. 28, № 1. – С. 301–310;

4. **Носырева К. К.** Микробная колонизация кожи у пациентов с атопическим дерматитом: взаимосвязь с иммунологическими параметрами и клинической тяжестью заболевания / **К. К. Носырева**, О. Г. Елисютина, Е. В. Смольников, [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинская иммунология. – 2026. – Т. 28, № 2. – С. 115–124;

5. **Носырева К. К.** Диагностическая значимость количественного определения грибов рода *Malassezia* для оценки степени тяжести атопического дерматита / **К. К. Носырева**, О. Г. Елисютина, Д. П. Шуть, Е. В. Смольников, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2026. – Т. 47, № 2. – С. 255–266.

Публикации в материалах научных конгрессов и конференций:

1. **Носырева К. К.** ПЦР в реальном времени как альтернативный метод диагностики инфекций кожи и ее придатков, вызванных грибами-дерматофитами *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* / **К. К. Носырева**, А. Е. Гущин, Е. С. Негашева, [и др.] – Текст: электронный // Сборник тезисов 16-го Всероссийского съезда национального альянса дерматовенерологов и косметологов, Москва, 14–16

марта

2023

г.

–

URL

:

<https://www.nadc.ru/upload/iblock/7c6/Sborni%20trudov%2016%20s.pdf> (дата обращения: 17.12.2025);

2. **Носырева К. К.** Новый этап развития диагностики поверхностных микозов на основе молекулярно-биологических методов / **К. К. Носырева, Е. С. Негашева, С. А. Полевщикова, [и др.]** – Текст: непосредственный // Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра: сборник статей и тезисов. – М.: Тритон, 2024. – С. 878–887.

Апробация результатов

Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на:

1. Российском диагностическом саммите лабораторной медицины (6–8 сентября 2022 г. Москва, Российская Федерация);
2. 12-ом Всероссийском форуме Национального альянса дерматовенерологов и косметологов (17–18 октября 2022 г., Москва, Российская Федерация);
3. 16-ом Всероссийском съезде Национального альянса дерматовенерологов и косметологов (14–16 марта 2023 г., Москва, Российская Федерация);
4. III Южно-Российском медицинском конгрессе (07–08 июня 2023 г., Краснодар, Российская Федерация);
5. Российском диагностическом саммите лабораторной медицины (4–6 октября 2023 г. Москва, Российская Федерация);
6. 13-ом Всероссийском форуме Национального альянса дерматовенерологов и косметологов (17–18 октября 2023 г., Москва, Российская Федерация);
7. XI Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2023» (14–16 ноября 2023 г. Москва, Российская Федерация);
8. 17-ом Всероссийском съезде Национального альянса дерматовенерологов и косметологов (18–20 марта 2024 г., Москва, Российская Федерация);
9. Всероссийском форуме молодых ученых, посвященный 300-летию РАН (18–19 апреля 2024 г., Москва, Российская Федерация);
10. Школе по аллергологии и иммунологии им. академика Р.М. Хаитова (6–7 марта 2025 г., Москва, Российская Федерация).

Ученый совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая научная идея о роли микробного дисбиоза кожи при АтД как активного триггера воспаления;
- предложена новая гипотеза о различных иммунологических путях реализации микроб-индуцированного воспаления при АтД, согласно которой колонизация *S. aureus* преимущественно запускает IgE-опосредованный Th2-ответ, тогда как колонизация *Malassezia* spp. активирует воспаление через IgE-независимые механизмы;
- доказана зависимость между наличием микробного дисбиоза кожи и способностью последнего поддерживать воспаление при АтД, что опровергает линейную парадигму «барьерный дефект → колонизация → воспаление»;
- введены новые представления о видовой перестройке грибкового состава микробиоты кожи в иммунопатогенезе АтД (изменение видового состава грибов рода *Malassezia*, повышение носительства *Debaryomyces hansenii* (*C. famata*)).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана прямая корреляционная связь между уровнем колонизации *S. aureus* на коже с повышением общего IgE и эозинофилией;
- применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс молекулярно-биологических, микробиологических и иммунологических методов для анализа качественных и количественных взаимосвязей между микробной нагрузкой и иммунопатогенезом заболевания;
- изложены теоретические представления о механизме участия грибов рода *Malassezia* в иммунопатогенезе АтД, реализующиеся через активацию TLR2 и дектина-1 с последующей активацией инфламماسомы NLRP3, что объясняет корреляцию уровня колонизации *Malassezia* с тяжестью заболевания при отсутствии связи с IgE;

- раскрыта роль грибковой сенсибилизации в иммунопатогенезе АтД, что обосновано выявленными количественными и видовыми характеристиками грибкового состава микробиома кожи;
- изучены особенности сочетанной колонизации кожи *S. aureus* и *Malassezia* spp. у пациентов с разной тяжестью АтД;
- проведена модернизация диагностического алгоритма к оценке микробиома кожи, которая впервые позволила получить данные, недоступные для культуральных методов диагностики.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

- разработана и внедрена в лабораторную практику методика для диагностики дисбиоза кожи, позволяющая количественно оценивать бактериально-грибковую нагрузку на коже как интегральный параметр, ассоциированный с иммуноопосредованным воспалением;
- определены перспективы использования установленных пороговых уровней микробной колонизации в качестве критериев для дифференциальной диагностики инфекционного и неинфекционного обострения АтД и для обоснования таргетной антимикробной терапии;
- создана система практических рекомендаций по применению количественной ПЦР для мониторинга эффективности терапии;
- представлены рекомендации по дальнейшему совершенствованию методики путём расширения панели мишеней за счёт включения комменсальных бактерий (*Corynebacterium* spp., *Cutibacterium acnes*), вирусных патогенов и маркеров вирулентности *S. aureus* для оценки не только количественной нагрузки, но и иммуногенного потенциала микробной колонизации кожи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты получены на сертифицированном и откалиброванном оборудовании, эксперименты проведены по стандартизованным методикам, показана воспроизводимость результатов исследований в различных условиях;

- теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными о ключевой роли *Staphylococcus aureus* и дисбиоза в патогенезе АД, а также с современными представлениями о взаимосвязи микробной колонизации и Th2-опосредованного иммунного ответа;
- идея базируется на обобщении передового опыта автора и других исследователей по рассматриваемой тематике, как отечественных, так и зарубежных, в области применения молекулярно-генетических методов для изучения кожного микробиома;
- использовано прямое сравнение авторских данных, полученных методом количественной ПЦР, с результатами традиционного культурального исследования, что подтвердило валидность и преимущества нового подхода;
- установлено совпадение ключевых результатов (доминирование *S. aureus*, частота выявления *Malassezia*) с результатами, представленными в современных независимых источниках;
- использованы современные методы сбора и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: постановке и проведении экспериментов, получении исходных данных, разработке экспериментальных моделей и методик, обработке и интерпретации результатов, а также подготовке публикаций по выполненной работе.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям и рекомендация к защите

Диссертация Носыревой К.К. «Роль микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием соответствующего методологически обоснованного плана научного исследования, основной идейной линией, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием соответствующего методологически обоснованного плана научного исследования, основной идейной линией, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и содержит 13 рисунков и 12 таблиц. Работа оформлена в соответствии с установленными требованиями и включает следующие структурные разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы» и «Приложение». Библиографический список состоит из 144 источников, в том числе 18 отечественных и 126 зарубежных работ, что свидетельствует о глубоком анализе современной научной литературы по теме исследования.

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

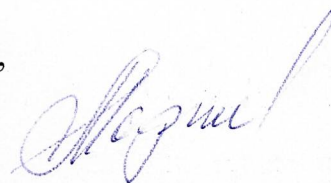
Исходя из вышеизложенного, постановили:

Диссертационная работа Носыревой К.К. «Роль микробного дисбиоза кожи в иммунопатогенезе атопического дерматита» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных задач, имеющих значение для иммунологии: идентифицированы таксоны микроорганизмов, ассоциированные с АтД; установлена прямая связь между микробным дисбиозом кожи и иммунопатогенезом АтД, выражающаяся в том, что количественные изменения состава микробиоты служат триггером воспаления; установлены корреляционные связи между уровнем колонизации кожи микроорганизмами и концентрацией IgE; охарактеризованы дисбиотические паттерны, связанные с тяжестью АтД; определены пороговые значения микробной нагрузки, позволяющие отличить бессимптомную колонизацию от колонизации, запускающей иммунопатологический процесс; разработана новая ПЦР-методика, позволяющая количественно оценить микробный дисбиоз кожи.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 в действующей редакции) и может быть представлена к защите в диссертационном совете.

Заключение принято на заседании секции №1 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 15 января 2026 года. Присутствовало на заседании 11 членов секции, в том числе 6 докторов наук 4 кандидата наук по специальности «3.2.7. Иммунология». Результаты голосования: «за» 11 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» — 0 человек, протокол № 1 от 15 января 2026 года.

Председатель аттестационной комиссии,
председатель секции №1
Ученого совета, к.м.н.



А.И. Мартынов

Секретарь секции №1
Ученого совета, аспирант



В.Ю. Ивасько

10.03.2026

