

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

_____ В.В. Тарасов

_____ «24» июля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения совместного заседания кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Мак Дарья Витальевна, 1996 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2020 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Отчислена из аспирантуры в 2025 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2160/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности врача-дерматовенеролога в автономной некоммерческой организации «Центр биотической медицины» по настоящее время.

Научный руководитель:

Теплюк Наталия Павловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Шимановский Николай Львович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного

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

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Мак Дарьи Витальевны на тему «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является актуальным исследованием, обладающим значительной научной новизной и имеющим важное теоретическое и практическое значение. В диссертации представлено научно обоснованное изучение микроРНК (miR-338-3p и miR-424-5p) как потенциальных биомаркеров для диагностики и прогнозирования течения аутоиммунной пузырчатки. На основании выполненной работы автором изучены относительные уровни экспрессии указанных микроРНК в моноклеарных клетках периферической крови у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой, а также проведён анализ их корреляции с клинико-диагностическим индексом PDAI, динамикой в процессе лечения системными глюкокортикостероидами и признаками стероидной резистентности. Установлено, что уровень экспрессии miR-338-3p коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания, а различия в динамике miR-424-5p у пациентов с резистентностью к глюкокортикостероидам указывают на их потенциал как прогностических маркеров. Автором предложены пороговые значения экспрессии микроРНК для раннего прогнозирования эффективности терапии,

что способствует оптимизации диагностических и терапевтических подходов. Представленное исследование является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Аутоиммунная пузырчатка представляет собой группу тяжёлых и потенциально угрожающих жизни хронических дерматозов, проявляющихся образованием пузырей на коже и слизистых оболочках в результате акантолиза кератиноцитов. Патогенез заболевания связан с аутоиммунной реакцией, в ходе которой аутоантитела фиксируются на ключевых белках десмосом – десмоглеинах 1 и 3.

В настоящее время диагностика аутоиммунной пузырчатки основывается на комплексной оценке гистологической картины, результатах иммуноферментного анализа (ИФА), а также прямой и непрямой иммунофлюоресценции (РИФ). Однако данные методы в ряде случаев могут быть недоступны в клинической практике в связи с высокой стоимостью, недостаточной оснащённостью лабораторий или возможных расхождений в интерпретации результатов ИФА и непрямой РИФ, а также ложноотрицательных результатах серологических методов диагностики у пациентов с подтверждённым на основании биопсии диагнозом, или, в других случаях возможны ложноположительные результаты при отсутствии других лабораторных или клинических признаков аутоиммунной пузырчатки, что усложняет постановку точного диагноза.

Таким образом, несмотря на достаточную эффективность современных методов постановки диагноза аутоиммунной пузырчатки, существенная доля диагностических ошибок обуславливает актуальность поиска новых специфичных диагностических методов.

Исследования последних лет показали, что микроРНК могут служить высокочувствительными и специфичными биомаркерами благодаря своей тканеспецифичности и способности быстро выходить из клеток, сохраняя

стабильность в биологических жидкостях, что делает их потенциально более эффективными по сравнению с традиционными методами диагностики. Однако число публикаций, посвящённых исследованию экспрессии микроРНК в контексте аутоиммунной пузырчатки, остаётся ограниченным.

Объективно оценить состояние больных с аутоиммунной пузырчаткой возможно благодаря различным клинико-диагностическим индексам, активно внедренным в практику современных врачей. Оценка степени тяжести заболевания играет особую роль в планировании дальнейшей терапевтической тактики ведения пациента, а также возможном прогнозировании течения заболевания. Однако, все предложенные индексы являются субъективными, и не образуют единой системы оценки тяжести заболевания.

Основными средствами терапии аутоиммунной пузырчатки являются системные глюкокортикостероиды, однако наблюдается развитие стероидной резистентности как на уровне рецепторов, так и в процессе доставки глюкокортикоидов в клетки. В связи с этим, оправдана адъювантная терапия цитостатиками и биологическими препаратами, однако исследования роли микроРНК в контексте резистентности к терапии не проводились, что открывает новые возможности для изучения их прогностической ценности при аутоиммунной пузырчатке.

Таким образом, перспективной является разработка стандартизированного протокола для оценки экспрессии микроРНК при аутоиммунной пузырчатке, что позволит не только повысить точность диагностики, но и может стать важным методом мониторинга тяжести заболевания, эффективности лечения и прогноза при стероидрезистентных формах заболевания.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор принимала непосредственное участие в выборе направления и темы исследования, подготовке обзора современной литературы, разработке цели, задач и дизайна исследования. Автор самостоятельно осуществляла отбор

пациентов для исследования, забор биологического материала и выделение моноклеарных клеток периферической крови, а также анализ экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени. Мак Д.В. проводила контроль динамики экспрессии микроРНК в процессе лечения системными глюкокортикостероидами, включая подгруппу пациентов с признаками стероидной резистентности, что позволило оценить их прогностическую значимость. Соискатель самостоятельно проводила анализ клиничко-анамнестических данных пациентов с занесением их в базу данных, а также корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с клиничко-диагностическим индексом PDAI, и ROC-анализ. Автором осуществлена статистическая обработка результатов клинических и лабораторных исследований, систематизация и интерпретация данных, научное обоснование и обобщение полученных результатов и выводов. Мак Д.В. подготовила по теме исследования научные статьи, опубликованные в научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus. В результате проведённого исследования и анализа данных автором предложены пороговые значения экспрессии микроРНК для диагностики аутоиммунной пузырчатки, разработана шкала оценки тяжести заболевания, а также предложены критерии раннего прогнозирования развития стероидной резистентности и эффективности терапии системными глюкокортикостероидами (преднизолон), что способствует оптимизации диагностических и терапевтических подходов при аутоиммунной пузырчатке.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Представленная научно-квалификационная работа (диссертация) выполнена с соблюдением этических принципов и стандартов доказательной медицины, все участники исследования подписали информированные согласия. Методология диссертационного исследования включала разработку дизайна исследования, расчёт репрезентативного объёма выборки, а также выбор современных программных средств для статистической обработки данных, таких как GraphPad Prism 10.1.1 и Jamovi 2.3.28. Для выполнения исследования

применялись передовые диагностические методы. Автором проведена значительная работа по определению уровней экспрессии микроРНК в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с аутоиммунной пузырчаткой, контролю динамики этих показателей в процессе терапии, а также оценке их корреляции с клиническими характеристиками заболевания. Полученные выводы и практические рекомендации обоснованы, достоверны и логически вытекают из результатов, достигнутых в ходе исследования.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В ходе исследования впервые в России были изучены относительные уровни экспрессии микроРНК (miR-338-3p, miR-424-5p) при аутоиммунной пузырчатке, в ходе исследования также получены данные ранее не описанные в источниках литературы.

Впервые изучена динамика экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой в зависимости от формы заболевания, активности патологического процесса, степени тяжести, длительности заболевания, локализации, получаемой терапии системными глюкокортикостероидами, а также признаков стероидной резистентности.

Установлено, что уровень miR-338-3p коррелирует с тяжестью и длительностью, указывая на её возможную роль в регуляции иммунного ответа и десмосомальной адгезии — ключевых процессах в развитии аутоиммунной пузырчатки. Также выявлены различия в динамике miR-424-5p у пациентов с резистентностью к глюкокортикостероидам, что открывает перспективы для дальнейшего изучения микроРНК как потенциальных терапевтических мишеней.

На основании полученных данных оптимизирован алгоритм ведения пациентов с аутоиммунной пузырчаткой.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании клинико-лабораторных данных и анализа экспрессии микроРНК разработан подход к использованию miR-338-3p и miR-424-5p в качестве диагностических и прогностических биомаркеров при аутоиммунной

пузырчатке. Предложенные биомаркеры обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет применять их как дополнение к существующим методам диагностики или как самостоятельный скрининговый инструмент для повышения точности выявления заболевания и снижения вероятности диагностических ошибок. Результаты исследования показали, что изменения уровня экспрессии miR-338-3p в процессе терапии системными глюкокортикостероидами отражают клинический ответ на лечение, тогда как определённые особенности динамики miR-424-5p связаны с риском стероидной резистентности. Выявлена связь экспрессии miR-338-3p с тяжестью заболевания, что делает данный биомаркер полезным для оценки активности патологического процесса. Внедрение анализа экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p в клиническую практику позволит улучшить диагностику, своевременно оптимизировать терапевтические стратегии, снизить риск осложнений от системных глюкокортикостероидов и повысить качество жизни пациентов путем более эффективного контроля заболевания.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Полученные в исследовании результаты дополняют существующие данные о молекулярных механизмах развития аутоиммунной пузырчатки, в которых важную роль играет дисрегуляция иммунного ответа и десмосомальной адгезии. Данные исследования расширяют представления о возможностях использования микроРНК (miR-338-3p и miR-424-5p) в качестве диагностических и прогностических биомаркеров при аутоиммунной пузырчатке, позволяя повысить точность диагностики и прогнозирования терапевтического ответа, включая выявление стероидной резистентности.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены и используются в учебном процессе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении

дисциплины «Дерматовенерология», читаемой по направлению подготовки 3.1.23. Дерматовенерология. Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс № 715 от 21.05.2025.

Результаты исследования внедрены в лечебную практику Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт о внедрении результатов диссертации в лечебный процесс № 696 от 21.05.2025.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» (исполнитель – Мак Дарья Витальевна). Выписка из протокола № 02-23 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 26.01.2023.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование соответствует Паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, пунктам направлений исследований:

п. 1. Эпидемиологические показатели дерматологического профиля и инфекций. Особенности эпидемиологии дерматозов в различных регионах Российской Федерации;

п. 2. Этиология и патогенез дерматозов (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний);

п. 4. Диагностика дерматозов с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов;

Также диссертационное исследование соответствует Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам направлений исследований:

п. 9. Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии;

п. 12. Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательных реакций лекарственных средств.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 научные статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Научные статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus:

1) Диагностическая значимость оценки уровня экспрессии микроРНК при аутоиммунной пузырчатке / Н. П. Теплюк, Н. Л. Шимановский, Т. А. Федотчева, Д. В. Мак, Ю. В. Колесова, А. А. Лепехова, Д. Е. Ульченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2025. - Т. 28. - №2. – С. 200-211. doi: 10.17816/dv642566

2) Оценка уровня экспрессии miR-338-3p в диагностике аутоиммунной пузырчатки / Н. П. Теплюк, Д. В. Мак, Ю. В. Колесова, А. А. Лепехова, Т. А. Федотчева, Д. Н. Ульченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2024. - Т. 27. - №4. - С. 448-462. doi: 10.17816/dv6334133

3) Аутоиммунная пузырчатка: новые подходы к диагностике и оценке тяжести заболевания / Н. П. Теплюк, Ю. В. Колесова, Д. В. Мак, А. А. Лепехова, С. В. Тошаков, Т. А. Федотчева // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2023. - Т. 26. - № 5. - С. 515-526. doi: 10.17816/dv492306

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Диагностическая значимость оценки уровня экспрессии miR-338-3p у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой / Н. П. Теплюк, Д. В. Мак, Д. Н. Ульченко, Т. А. Федотчева. — Текст: непосредственный // XVIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» : материалы конференции, Санкт-Петербург, 24–25 октября 2024 г. / под ред. А. В. Самцова, Е. В. Соколовского. — Санкт-Петербург : Издательство Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. — С. 119 - 120.

2) Диагностическая значимость и патогенетические аспекты исследования микроРНК при аутоиммунной пузырчатке / Н. П. Теплюк, Д. В. Мак, Т. А. Федотчева, Н. Л. Шимановский. — Текст: непосредственный // XVII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» : материалы конференции, Санкт-Петербург, 26 октября 2023 г. / под ред. А. В. Самцова, Е. В. Соколовского. — Санкт-Петербург : Издательство Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. — С. 112 - 114.

3) Диагностическая значимость микроРНК miR-338-3p при аутоиммунной пузырчатке / Н. П. Теплюк, Д. В. Мак, Н. Л. Шимановский, Т. А. Федотчева. — Текст: непосредственный // Рахмановские чтения: XLI научно-практическая конференция с международным участием «От болезни к здоровой коже» : материалы конференции, Москва, 17 мая 2024 г. — Москва : Издательство Сеченовского Университета, 2024. — С. 19 - 22. — УДК 616.5(082). — ББК 55.83(94.3).

4) Поиск объекта для оценки влияния стероидных гормонов на уровень экспрессии микроРНК-155 / А. В. Голоунина, О. А. Земляная, М. Е. Успенская, Д. В. Мак, Н. П. Теплюк. — Текст: непосредственный // VI Съезд фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций, новые люди

— новые лекарства» : материалы съезда, Москва, 22 ноября 2023 г. — Москва : Издательство «Фолиум», 2023. — С. 41. — doi: 10.30906/ekf-2023-86s-41.

• **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Исследование микроРНК в дерматологии / Научно-врачебная конференция кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, 2023);

2) Поиск объекта для оценки влияния стероидных гормонов на уровень экспрессии микроРНК-155 / VI Съезд фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций, новые люди — новые лекарства» (Москва, 2023);

3) МикроРНК при буллезных дерматозах / XVII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2023);

4) Представление клинического случая больного паранеопластической пузырьчаткой / Научно-врачебная конференция кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, 2024).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Мак Дарьи Витальевны «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

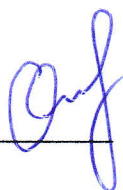
Заключение принято на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 20 от 03.06.2025.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кожных
и венерических болезней им. В.А. Рахманова
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)


О.Ю. Олисова