

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Матушевой Елены Владиславовны на диссертационную работу Мак Дарьи Витальевны на тему: «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы, выбранная Мак Дарьей Витальевной, является актуальной, так как аутоиммунная пузырчатка представляет собой одну из наиболее тяжёлых и прогностически неблагоприятных групп хронических буллезных дерматозов. Обширные эрозии значительно снижают качество жизни пациентов, а повреждение кожного и слизистого барьера резко повышает риск присоединения вторичных инфекций, что может стать причиной летального исхода, особенно при стероидрезистентных формах, однако редкость заболевания в сочетании со сложностями дифференциальной диагностики, возможными ложноотрицательными и ложноположительными результатами ИФА в процессе лабораторной диагностики, невозможность проведения биопсии врачом-дерматологом при изолированном поражении слизистых часто приводит к отсрочке постановки диагноза и начала патогенетической терапии. Также на сегодняшний день

отсутствуют объективные критерии оценки тяжести заболевания, а существующие клинико-диагностические индексы субъективны и не дают единой стандартизированной оценки. Проблема стероидной резистентности остаётся недостаточно изученной и существенно утяжеляет течение болезни. Также отсутствуют механизмы персонализированного прогнозирования эффективности терапии системными глюкокортикостероидами.

Таким образом, поиск высокочувствительных, специфичных и неинвазивных биомаркеров, способных одновременно решать задачи ранней диагностики, объективной оценки тяжести патологического процесса и прогнозирования ответа на патогенетическую терапию, приобретает принципиальное междисциплинарное значение на стыке дерматовенерологии и клинической фармакологии. В связи с этим, изучение диагностической и прогностической роли уровня экспрессии микроРНК у больных аутоиммунной пузырчаткой является своевременной и научно обоснованной задачей. Полученные результаты могут позволить не только перейти к персонализированной тактике ведения пациентов с ранним выявлением стероидной резистентности, но и создать объективную шкалу оценки степени тяжести заболевания, а также повысить точность и надёжность ранней диагностики заболевания.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Диссертантом впервые изучены относительные уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p в мононуклеарных клетках периферической крови больных аутоиммунной пузырчаткой. Показана диагностическая значимость микроРНК для ранней диагностики заболевания, в том числе при изолированном поражении слизистых. Впервые выполнен корреляционный анализ экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p с клинико-диагностическим индексом PDAI и исследована их динамика в зависимости от формы

заболевания, активности процесса, степени тяжести, длительности, локализации поражений, проводимой терапии и наличия стероидной резистентности.

Установлена статистически значимая корреляция уровня miR-338-3p с тяжестью и длительностью заболевания ($r = 0,8280$; $p < 0,0001$). Выявлены достоверные различия в динамике miR-424-5p у пациентов с резистентностью ($p < 0,0001$). Впервые определены диагностические пороговые значения (miR-338-3p $> 3,753$; miR-424-5p $> 4,367$) с высокой чувствительностью и специфичностью. Разработана оригинальная шкала оценки тяжести заболевания на основе уровня miR-338-3p и создан алгоритм ведения пациентов, включающий мониторинг активности и раннее прогнозирование стероидной резистентности. Динамика экспрессии miR-338-3p продемонстрирована как объективный критерий положительного ответа на терапию ($p < 0,0001$). Все перечисленные положения получены впервые.

В диссертационной работе Мак Дарьи Витальевны содержится достаточное количество иллюстраций и таблиц, отображающих исходные данные, этапы работы, полученные результаты, выводы и практические рекомендации.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения и выводы диссертационной работы базируются на фундаментальных подходах к научному исследованию. Работа выполнена на высоком научно-методологическом уровне с использованием проспективного сравнительного дизайна. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждаются достаточным количеством наблюдений (37 больных в активной стадии, в том числе 28 с

вульгарной и 9 с листовидной формой; 20 пациентов в стадии ремиссии; 20 условно здоровых добровольцев; 10 — с иными буллезными дерматозами).

Разработанный автором дизайн исследования позволил установить, что уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p служат объективными биомаркерами для ранней диагностики аутоиммунной пузырчатки, объективизации тяжести по индексу PDAI и прогнозирования стероидной резистентности, что позволяет оптимизировать схемы терапии и своевременно корректировать лечебную тактику у пациентов с резистентными формами.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены фактическими данными, наглядно отражены в таблицах и рисунках. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведённое диссертантом исследование имеет большую практическую значимость и представляет собой научный интерес.

Разработан алгоритм ведения пациентов с аутоиммунной пузырчаткой на основе анализа экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p, показано, что данные микроРНК могут быть использованы как высокочувствительные биомаркеры для ранней диагностики аутоиммунной пузырчатки и объективного мониторинга активности заболевания. Впервые продемонстрировано, что динамика экспрессии miR-338-3p отражает эффективность системной глюкокортикостероидной терапии и позволяет прогнозировать развитие стероидной резистентности.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную практику Клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет) и активно используется 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), что подтверждает его непосредственную применимость в реальной клинической и образовательной деятельности.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научных специальностей 3.1.23. Дерматовенерология (пункты 1–5: особенности эпидемиологии, этиология и патогенез, вариабельность клинических проявлений, диагностика с использованием лабораторных методов, совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов) и специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (разделы, посвящённые оптимизации фармакотерапии, прогнозированию эффективности и резистентности к лекарственным средствам, персонализированному подходу к выбору терапевтической тактики).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.

По теме диссертации автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, и 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций. Основные научные результаты отражены в рецензируемых журналах, что соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Мак Дарьи Витальевны представлена на 166 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложение. Список литературы включает 162 источника, в том числе 28 отечественных и 134 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 40 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, чётко сформулированы цели и задачи, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, определены положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит развёрнутый обзор литературы с анализом эпидемиологии, этиологии, патогенеза, ограничений существующих методов диагностики и проблемы стероидной резистентности. Отдельный подраздел посвящён роли микроРНК как перспективных биомаркеров с детальным рассмотрением возможного участия miR-338-3p и miR-424-5p в патогенезе аутоиммунной пузырчатки.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы, включая дизайн исследования, характеристику групп, клиническую оценку по индексу PDAI, лабораторные методики и статистическую обработку.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований с анализом экспрессии микроРНК, корреляционным и ROC-анализом. Определены пороговые значения для диагностики аутоиммунной пузырчатки и оценки тяжести заболевания.

В разделе заключение автор проводит анализ полученных результатов, на основе которых сформулированы выводы, полностью соответствующие цели и задачам исследования. В диссертационной работе приведены практические рекомендации по использованию оценки уровня экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p в алгоритме ведения пациентов.

Работа является законченным научным трудом. Автореферат и печатные работы полно и адекватно отражают основные положения диссертации. Содержание диссертационной работы соответствует заявленным специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

После ознакомления с диссертационной работой принципиальные замечания по работе отсутствуют.

Заключение

Таким образом, диссертационную работу Мак Дарьи Витальевны на тему «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» можно считать завершенной научно-обоснованной работой, содержащей в себе новое решение актуальной научной задачи – разработки диагностических и прогностических биомаркеров при аутоиммунной пузырчатке, что имеет существенное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии. Диссертантом изложена эффективность использования miR-338-3p и miR-424-5p для ранней диагностики, мониторинга тяжести и прогнозирования стероидной резистентности, что позволяет оптимизировать терапевтическую тактику и улучшить качество жизни пациентов.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного

