

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лепеховой Анфисы Александровны на тему: «Разработка диагностических биомаркеров для персонализированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационного исследования Лепеховой А.А. определяется тяжёлым, нередко жизнеугрожающим характером течения буллезных дерматозов, высокой частотой формирования стероидной резистентности, которая остаётся одной из ключевых проблем практической дерматовенерологии, а также необходимостью разработки комплексных диагностических биомаркеров геномного и негеномного уровней для персонализированной терапии данной категории больных. Цели и задачи диссертации сформулированы чётко и логично. Анализ клинического материала, полученного в ходе собственных исследований автора у 150 пациентов, применённые методы (HLA-типирование, изучение полиморфизма и экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, оценка цитокинового и хемокинового профиля в сыворотке крови и пузырной жидкости, использование алгоритмов машинного обучения) и адекватная статистическая обработка полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

В диссертации получены новые важные данные и существенно дополнены существующие представления о патогенетических механизмах стероидной резистентности и тяжёлого течения буллезных дерматозов. Впервые на репрезентативной выборке пациентов проведён комплексный анализ геномных и негеномных факторов, определяющих развитие резистентности к системным глюкокортикостероидам. Установлены достоверные ассоциации определённых аллелей и гаплотипов HLA-DRB1 и HLA-DQB1 с развитием стероидной резистентности и тяжестью заболевания, что расширяет представления о роли иммуногенетических факторов в патогенезе буллезных дерматозов.

Доказана предикторная ценность полиморфизма A3669G (rs6198) β -изоформы гена NR3C1, кодирующего глюкокортикоидный рецептор, как генетического маркера неблагоприятного ответа на терапию. Впервые показана его связь не только со стероидной резистентностью, но и с более тяжёлым клиническим течением заболевания.

Разработаны и валидированы прогностические модели на основе методов машинного обучения (включая логистическую регрессию, метод опорных векторов, случайный лес и градиентный бустинг), интегрирующие геномные (HLA-аллели,

полиморфизм NR3C1, экспрессия рецепторов) и негеномные биомаркеры (цитокины, хемокины, гранулизин). Показана их высокая диагностическая и прогностическая точность в классификации пациентов по риску развития стероидной резистентности.

Получены новые сведения о диагностической и прогностической значимости цитокиново-хемокинового профиля и уровня гранулизина в сыворотке крови и пузырной жидкости. Установлена их корреляция с тяжестью заболевания и ответом на терапию, что обосновывает возможность использования пузырной жидкости как малоинвазивного источника биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга.

Разработана и успешно апробирована комбинированная терапия, включающая плазмаферез и внутривенное введение человеческого иммуноглобулина на фоне снижения доз системных глюкокортикостероидов. Показано, что данный подход обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, способствует снижению активности воспалительного процесса и позволяет добиться полной клинической ремиссии у 94 % пациентов со стероид-резистентными формами заболевания, а также увеличить длительность ремиссии и снизить частоту рецидивов.

По результатам исследования автором опубликовано 35 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России (в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора наук), 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 11 иных публикаций, 1 учебное пособие, 3 главы в англоязычной книге «Clinical Cases in Exfoliative Dermatitis», 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, а также 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 5 – зарубежных).

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и имеют важное значение для совершенствования диагностики и лечения тяжёлых буллезных дерматозов.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы, оформлен в соответствии с установленными требованиями, содержит подробное описание материала и методов исследования, а также результаты собственных исследований автора. В заключительной части приведены чёткие выводы и обоснованные практические рекомендации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата не имеется.

Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Лепеховой Анфисы Александровны на тему «Разработка диагностических биомаркеров для

персонифицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена крупная научная задача, имеющая существенное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии. Работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года. Автор Лепехова Анфиса Александровна заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Профессор образовательного отдела, врио заведующего
образовательным отделом ФГБУ «Государственный научный
центр дерматовенерологии и косметологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Махнева Наталия Викторовна

Подпись Махневой Н.В. «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ «Государственный научный
центр дерматовенерологии и косметологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент



Плахова Ксения Ильинична

04.05.2026г

Сведения: Махнева Наталия Викторовна, доктор медицинских наук (3.1.23. Дерматовенерология), профессор образовательного отдела, врио заведующего образовательным отделом ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, тел.: +7 (985) 784-05-77, email: makhneva@mail.ru