

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель проректора по науке и
международным связям
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Какорина Е.П.

« 3 » апреля 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Мак Дарьи Витальевны на тему «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы

Аутоиммунная пузырчатка представляет собой группу тяжёлых, потенциально жизнеугрожающих хронических буллезных дерматозов, патогенез которых обусловлен образованием аутоантител к десмоглеинам 1 (Dsg1) и 3 (Dsg3), что приводит к акантолизу кератиноцитов и формированию внутриэпидермальных пузырей на коже и слизистых оболочках. Обширные эрозии при данном заболевании значительно снижают качество жизни пациентов. Более того, повреждение кожного и слизистого барьера увеличивает риск присоединения вторичных инфекций, что вызывает ухудшение общего состояния пациентов, утяжеляет течение кожного процесса и впоследствии может стать причиной летального исхода, особенно у пациентов со стероидрезистентными формами заболевания.

Для пациентов с пузырчаткой чрезвычайно важна ранняя и точная диагностика. В настоящее время она основывается на выявлении характерной клинической картины, гистологическом исследовании, а также прямом и непрямом иммуноферментном анализе (ИФА). Однако метод ИФА

в ряде случаев демонстрирует ложноотрицательные результаты, а проведение биопсии при изолированном поражении слизистых невозможно врачом-дерматологом. Кроме того, ни один из вышеперечисленных методов не может быть использован для оценки тяжести заболевания, а лабораторные маркеры оценки тяжести и прогноза течения заболевания отсутствуют. Таким образом, современные методы диагностики позволяют поставить правильный диагноз в большинстве случаев, однако частота постановки ошибочного диагноза остается высокой, что в результате приводит к быстрому прогрессированию заболевания и развитию тяжелых осложнений в связи с отсроченным началом патогенетической терапии, поэтому по-прежнему актуальной остается проблема поиска новых диагностических методов.

Перспективным направлением решения проблемы является использование высокочувствительных и специфичных биомаркеров, в частности микроРНК - коротких некодирующих молекул РНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции генов и контроле ключевых биологических процессов (апоптоз, дифференцировка, межклеточные коммуникации, иммунный ответ). В патогенезе аутоиммунной пузырчатки нарушения экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p могут способствовать дисбалансу Th1/Th2-клеток, активации p38 MAPK-киназы и разрушению десмосомальной адгезии.

Особую актуальность приобретает изучение роли микроРНК в развитии стероидной резистентности. Основными препаратами, купирующими клинические проявления заболевания, являются системные глюкокортикостероиды, однако в исследованиях последних лет все чаще обсуждается возникновение стероидной резистентности у больных с аутоиммунной пузырчаткой как на уровне рецепторного аппарата, так и в процессе переноса системных глюкокортикоидов в клетки. Таким образом, успешное использование адьювантной терапии получило свое обоснование, однако исследование микроРНК в контексте резистентности не проводилось. Включение анализа микроРНК в алгоритм мониторинга эффективности лечения может помочь не только выявить случаи стероидной резистентности на ранних

этапах, но и своевременно оптимизировать терапию путём добавления цитостатиков или альтернативных фармакологических стратегий.

Таким образом, исследование экспрессии микроРНК при аутоиммунной пузырчатке и определение их диагностической и прогностической значимости представляет собой актуальную междисциплинарную научную задачу, имеющую существенное значение для дерматовенерологии в части повышения точности ранней диагностики, обеспечения объективного мониторинга тяжести заболевания и совершенствования дифференциальной диагностики, а также для клинической фармакологии в части оптимизации прогнозирования эффективности системной глюкокортикостероидной терапии, раннего выявления стероидной резистентности и своевременной коррекции терапевтической тактики.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мак Дарьи Витальевны «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе впервые изучены относительные уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p в мононуклеарных клетках периферической крови больных аутоиммунной пузырчаткой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Впервые проведён корреляционный анализ экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p с клинико-диагностическим индексом PDAI (Pemphigus Disease Area Index), а также исследована динамика их экспрессии в зависимости от формы заболевания

(вульгарная и листовидная пузырчатка), активности патологического процесса, степени тяжести, длительности болезни, локализации поражений, проводимой терапии системными глюкокортикостероидами и наличия признаков стероидной резистентности.

Установлено, что уровень miR-338-3p коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания ($r = 0,8280$; $p < 0,0001$), указывая на его роль в регуляции иммунного ответа и десмосомальной адгезии. Выявлены статистически значимые различия в динамике экспрессии miR-424-5p у пациентов с резистентностью к системным глюкокортикостероидам ($p < 0,0001$).

Впервые определены диагностические пороговые значения экспрессии для диагностики аутоиммунной пузырчатки (miR-338-3p $> 3,753$; miR-424-5p $> 4,367$) с чувствительностью 94,59 % и специфичностью 92,00 % и 90,00 % соответственно. Разработана шкала оценки тяжести аутоиммунной пузырчатки на основе уровня miR-338-3p: лёгкая степень (3,753–5,313) ($p < 0,0001$), средняя степень (5,313–17,47) ($p = 0,0004$), тяжёлая степень ($>17,47$) ($p = 0,0095$).

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациентов с аутоиммунной пузырчаткой, который может быть использован для мониторинга активности заболевания с помощью шкалы оценки тяжести на основе уровня экспрессии miR-338-3p; своевременного прогнозирования развития стероидной резистентности по динамике экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p на фоне проводимой терапии системными глюкокортикостероидами; оптимизирования терапевтической тактики путём раннего выявления пациентов группы риска и своевременного подключения адъювантных методов лечения, тем самым сокращая сроки достижения клинической ремиссии.

Установлено, что динамика экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p на фоне лечения системными глюкокортикостероидами отражает эффективность проводимой терапии. Снижение уровня miR-338-3p в 1,45 раза (30,9 %) и более при оценке уровня относительной экспрессии через не менее чем 21 день от начала проводимой терапии системными глюкокортикостероидами

коррелирует с клиническим улучшением и положительным ответом на патогенетическую терапию ($p < 0,0001$), что способно помочь клиницистам своевременно определять состояние пациента и разрабатывать оптимальную терапевтическую стратегию. Оценка уровня экспрессии miR-424-5p не продемонстрировала подобной тенденции и не может использоваться для оценки динамики на проводимое лечение ($p = 0,6705$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выявленные пороговые значения экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p позволяют использовать эти микроРНК в качестве высокочувствительных и специфичных дополнительных биомаркеров для ранней диагностики аутоиммунной пузырчатки (в том числе при изолированном поражении слизистых оболочек), объективного мониторинга активности заболевания по шкале PDAI и надёжной дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами. Разработанная на основе уровня miR-338-3p шкала оценки тяжести заболевания (лёгкая степень – 3,753–5,313; средняя – 5,313–17,47; тяжёлая – >17,47) обеспечивает стандартизацию клинической оценки, существенно повышает точность диагностики и качество ведения пациентов.

Динамика экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p на фоне системной глюкокортикостероидной терапии отражает эффективность проводимого лечения и позволяет уже на ранних этапах прогнозировать риск развития стероидной резистентности (стабильный или возрастающий уровень miR-338-3p в сочетании с тенденцией к повышению miR-424-5p), что позволяет своевременно корректировать терапевтическую стратегию.

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).

Степень обоснованности и достоверности результатов.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале (37 больных аутоиммунной пузырчаткой в активной стадии заболевания, 28 пациентов с диагнозом «вульгарная пузырчатка», 9 с диагнозом «листовидная пузырчатка»), 20 пациентов в стадии ремиссии, 20 условно здоровых добровольцев и 10 пациентов с иными буллезными дерматозами, что позволяет рассматривать полученные результаты как значимые. Статистическая обработка данных позволила автору получить достоверные результаты и обоснованные, имеющие научную новизну выводы, сформировать рекомендации по ведению и лечению больных с аутоиммунной пузырчаткой.

Личный вклад автора

В процессе подготовки диссертационного исследования автором проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи, определён дизайн исследования. Самостоятельно осуществлен отбор пациентов, формирование четырёх независимых групп сравнения, забор биологического материала, выделение моноклеарных клеток периферической крови и определение относительных уровней экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p методом ПЦР в реальном времени. Автором проведена клиническая оценка пациентов по индексу PDAI, динамический контроль экспрессии микроРНК в процессе терапии системными глюкокортикостероидами (включая подгруппу пациентов с признаками стероидной резистентности), статистическую обработку данных, корреляционный и ROC-анализ. Автором выполнены интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка научных публикаций и апробация диссертации.

Печатные работы

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

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация 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 содержит 162 источника, в том числе 28 отечественных и 134 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 23 таблицами.

Во введении подробно обоснована актуальность темы исследования с приведением эпидемиологических данных, четко сформулированы цель и задачи, обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также обозначены положения, выносимые на защиту. Особое внимание уделено междисциплинарному характеру проблемы, объединяющему дерматовенерологию и клиническую фармакологию.

Первая глава представлена развернутым обзором литературы, включающим данные об эпидемиологии аутоиммунной пузырчатки в различных регионах, этиологии и патогенезе, современных клинико-диагностических подходах и их ограничениях, а также терапевтические аспекты, включая системную глюкокортикостероидную терапию и проблему стероидной резистентности. Отдельный подраздел посвящен микроРНК как перспективным биомаркерам, подробно проанализирована роль miR-338-3p и miR-424-5p в патогенезе заболевания, а также результаты предшествующих исследований по данной тематике.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования. Автором приведен подробный дизайн проспективного сравнительного исследования с формированием четырех независимых групп, характеристика участников,

методы клинической оценки, лабораторные методики (выделение мононуклеарных клеток периферической крови, определение относительных уровней экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p методом ПЦР в реальном времени), а также статистические методы обработки данных.

Третья глава содержит результаты собственных исследований. В ходе работы установлены статистически значимо повышенные уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p у пациентов с активной стадией аутоиммунной пузырчатки по сравнению с группами пациентов в стадии ремиссии, здоровых добровольцев и пациентов с иными буллезными дерматозами ($p < 0,0001$); выявлена положительная корреляция уровня miR-338-3p с тяжестью заболевания по индексу PDAI ($r = 0,8280$; $p < 0,0001$); определены диагностические пороговые значения экспрессии микроРНК; подробно проанализирована динамика их экспрессии на фоне терапии системными глюкокортикостероидами (снижение miR-338-3p при положительном ответе на проводимую терапию ($p < 0,0001$); стабильный или возрастающий уровень ($p < 0,0001$) в сочетании с повышением miR-424-5p при стероидной резистентности); разработана шкала оценки тяжести аутоиммунной пузырчатки на основе уровня экспрессии miR-338-3p.

Заключение обобщает результаты диссертационного исследования. Представленные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и цели исследования, логически вытекают из полученных данных и не вызывают возражений.

Работа является законченным научным трудом, грамотно оформленным, с необходимыми таблицами и рисунками, способствующими лучшему восприятию и пониманию материала. Автореферат и печатные работы полно и адекватно отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию, структуре и оформлению работы нет.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в лечебно-диагностической работе практикующих врачей дерматовенерологов и клинических фармакологов как в стационарном, так и амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения с целью улучшения качества диагностики заболевания и мониторинга эффективности проводимого лечения для своевременной оптимизации терапевтической тактики.

Основные положения диссертационной работы могут быть использованы для обучения и подготовки ординаторов, аспирантов, специалистов дерматовенерологов и клинических фармакологов, в образовательной деятельности учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мак Дарьи Витальевны на тему: «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – разработки диагностических и прогностических биомаркеров при аутоиммунной пузырчатке, что имеет существенное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню диссертация 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 приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а ее автор, Мак Дарья Витальевна, заслуживает присуждения
искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23.
Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников
отделений дерматовенерологии, клинической фармакологии и кафедры
дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.
Владимирского (протокол № 4 от «03» апреля 2026 г.)

Заведующий кафедрой
дерматовенерологии и дерматоонкологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Молочков А.В.

Врач клинический фармаколог
отделения клинической фармакологии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
к.м.н., доцент

Ерофеева С.Б.

Подпись д.м.н., профессора Молочкова А.В. и к.м.н., доцента Ерофеевой С.Б.
заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский
областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Адрес
организации: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, корпус 1. Тел: +7(499) 674-07-09;
e-mail: mz_moniki_info@mosreg.ru