

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Лепеховой Анфисы Александровны на тему: «Разработка диагностических биомаркеров для персонифицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационного исследования Лепеховой А.А. обусловлена тяжёлым и часто жизнеугрожающим течением буллезных дерматозов, высокой частотой развития стероидной резистентности, представляющей серьёзную проблему для клиницистов-дерматологов, а также необходимостью внедрения персонализированного подхода к терапии на основе комплекса геномных и негеномных биомаркеров.

Цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно.

Анализ клинического материала, включающего данные собственных исследований автора на 150 пациентах, примененные методы (HLA-типирование, изучение полиморфизма и экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, оценка цитокинового и хемокинового профиля в сыворотке крови и пузырной жидкости, методы машинного обучения) и статистическая обработка результатов полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

В ходе работы получены новые научные данные о патогенетических механизмах формирования стероидной резистентности и тяжелого течения буллезных дерматозов (акантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид Левера, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). Установлены ассоциации конкретных аллелей и гаплотипов HLA-DRB1 и HLA-DQB1 с развитием стероидной резистентности. Доказана предикторная значимость полиморфизма A3669G (rs6198) гена NR3C1 β -изоформы глюкокортикоидного рецептора. Разработаны прогностические модели машинного обучения, интегрирующие геномные и негеномные биомаркеры. Получены новые сведения о диагностической и прогностической ценности цитокиново-хемокинового профиля и уровня гранулизина в пузырной жидкости. Разработана и апробирована оригинальная схема комбинированной терапии, основанная на применении плазмафереза и внутривенного введения человеческого иммуноглобулина на фоне снижения малых доз системных

глюкокортикостероидов, продемонстрировавшая высокую эффективность: полная клиническая ремиссия была достигнута у 94% больных стероид-резистентной формой акантолитической пузырчатки.

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

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и имеют существенное значение для оптимизации диагностики и лечения тяжелых буллезных дерматозов.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы, оформлен в соответствии с установленными требованиями, содержит подробное описание материала и методов исследования, основные результаты собственных исследований автора. В заключительной части приведены четкие 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 персонализированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» на соискание ученой степени доктора медицинских наук представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена крупная научная проблема, имеющая важное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии. Работа соответствует требованиям п. 15 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. Автор Лепехова Анфиса Александровна заслуживает

