

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.02-18/419-2025

решение диссертационного совета от 20 апреля 2026 года № 14

О присуждении Мак Дарье Витальевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке» в виде рукописи по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 22 декабря 2025 г., протокол № 66/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Мак Дарья Витальевна, 1996 года рождения, в 2020 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2025 году окончила очную аспирантуру на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Мак Дарья Витальевна работает в должности врача-дерматовенеролога, Автономной некоммерческой организации «Центр биотической медицины» с 2024 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Диагностическая и прогностическая значимость микроРНК при аутоиммунной пузырчатке», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент Теплюк Наталия Павловна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, профессор кафедры

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Шимановский Николай Львович, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Медико-биологический факультет, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, заведующий кафедрой

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Шегай Марина Михайловна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ведущий научный сотрудник

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Молочковым Антоном Владимировичем, заведующим кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии и кандидатом медицинских наук, доцентом Ерофеевой Светланой Борисовной, врачом клиническим фармакологом отделения клинической фармакологии указала, что 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 ИМ. 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.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 1,5 печатных листа (авторский вклад определяющий), из них 3 научные статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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. [Scopus]

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. [Scopus]

3. 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. [Scopus]

На автореферат диссертации поступил отзыв от доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский

биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» – Мордовцевой Вероники Владимировны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области дерматовенерологии и фармакологии, клинической фармакологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами двух из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которые соответствуют профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: доктор медицинских наук, профессор Духанин Александр Сергеевич; доктор медицинских наук, доцент Камкина Ольга Васильевна; доктор медицинских наук, профессор Яровой Сергей Константинович – члены диссертационного совета Д 21.2.058.01, созданного при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приказ Минобрнауки России №160/нк от 01.04.2014г.).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Изучены относительные уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой в активной стадии заболевания, стадии ремиссии, а также у условно здоровых лиц и пациентов с другими буллезными дерматозами.

Определены диагностически значимые пороговые значения экспрессии miR-338-3p ($> 3,753$) и miR-424-5p ($> 4,367$), характеризующиеся высокой чувствительностью (94,59 %) и специфичностью (92,00 % и 90,00 % соответственно).

Разработана шкала оценки тяжести аутоиммунной пузырчатки на основании уровня экспрессии miR-338-3p: лёгкая степень (3,753–5,313), средняя степень (5,313–17,47), тяжёлая степень ($> 17,47$).

Изучена динамика экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p на фоне терапии системными глюкокортикостероидами, выявлена статистически значимая корреляция между снижением уровня экспрессии miR-338-3p с клиническим улучшением и положительным ответом на проводимую патогенетическую терапию.

Выявлена ассоциация между стабильным или возрастающим уровнем экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p с риском развития стероидной резистентности.

Сформулирован алгоритм мониторинга эффективности терапии системными глюкокортикостероидами и своевременной коррекции терапевтической тактики с возможным присоединением адъювантных препаратов.

Теоретическая значимость проведенного исследования обусловлена тем, что впервые всесторонне были изучены уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p при аутоиммунной пузырчатке в зависимости от активности заболевания, степени тяжести, длительности течения,

локализации поражений, проводимой терапии и наличия у пациентов стероидной резистентности; получены новые данные о возможной роли данных микроРНК в патогенезе заболевания, в том числе в механизмах формирования резистентности к глюкокортикостероидам.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования.

Изложены клинические и лабораторные данные, полученные во всех группах исследования.

В работе раскрыто влияние уровней экспрессии микроРНК на течение аутоиммунной пузырчатки и возможность раннего выявления заболевания.

Изучено прогностическое значение динамики экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p для оценки эффективности системной глюкокортикостероидной терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены в практическое здравоохранение диагностические критерии на основе оценки экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p, шкала объективной оценки тяжести заболевания, а также алгоритм мониторинга эффективности терапии системными глюкокортикостероидами и своевременной коррекции лечебной тактики.

Определены перспективы применения предложенных биомаркеров для раннего выявления аутоиммунной пузырчатки, дифференциальной диагностики буллезных дерматозов и персонализированного подхода к лечению.

Автором создана модель эффективного применения знаний, система практических рекомендаций по ведению пациентов с аутоиммунной пузырчаткой.

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу дерматовенерологического отделения Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 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).

Оценка достоверности результатов исследования

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с аутоиммунной пузырчаткой в активной стадии и ремиссии, а также контрольных групп. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению роли оценки уровня экспрессии микроРНК в диагностике аутоиммунной пузырчатки.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и методов исследования.

Личный вклад диссертанта состоит в его непосредственной активной работе на каждом этапе исследования: соискатель самостоятельно разработал дизайн исследования, определил цели и задачи работы, аргументировал её актуальность, провёл комплексный обзор российской и международной научной литературы по изучаемой проблематике. Диссертантом лично осуществлялись клинический осмотр пациентов, оценка тяжести заболевания по индексу PDAI, сбор и систематизация данных, забор биологического материала. Соискатель самостоятельно осуществлял выделение мононуклеарных клеток периферической крови, оценку уровня экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p методом ПЦР в реальном времени. По завершении

сбора данных автором выполнена их статистическая обработка и систематизация, что дало возможность сформулировать научные выводы и разработать рекомендации для практического применения. Помимо этого, диссертантом подготовлены и опубликованы научные статьи по теме квалификационной работы в рецензируемых изданиях, а также осуществлена их апробация на научных конференциях различного уровня.

Автором установлено, что у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой в активной стадии заболевания уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p существенно повышены ($\geq 3,753$ и $\geq 4,367$ соответственно) ($p < 0,0001$); чувствительность и специфичность метода составляет 94,59 % и 92,00 % для miR-338-3p, 94,59 % и 90,00 % для miR-424-5p соответственно. Указанные показатели в среднем в 2,58 раза (158,33 %) выше по сравнению с уровнем экспрессии у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой в стадии ремиссии, условно здоровых субъектов, а также пациентов с иными буллезными дерматозами ($p < 0,0001$). Исследование продемонстрировало, что в дальнейшем определение относительного уровня экспрессии микроРНК могут быть использованы в качестве диагностического теста аутоиммунной пузырчатки, что требует более глубокого анализа и большую выборку пациентов.

На основании выявленной корреляции между уровнем экспрессии miR-338-3p и клинико-диагностическим индексом оценки тяжести аутоиммунной пузырчатки PDAI (Pemphigus Disease Area Index) разработана шкала классификации тяжести аутоиммунной пузырчатки: лёгкая степень (3,753–5,313) ($p < 0,0001$), средняя степень (5,313–17,47) ($p = 0,0004$), тяжёлая степень ($>17,47$) ($p = 0,0095$). 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 ($p < 0,0001$); оценка уровня экспрессии miR-424-5p не продемонстрировала

подобной тенденции и не может использоваться для оценки динамики на проводимое лечение ($p = 0,6705$). Тенденция к возрастанию или стабильный уровень экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p в процессе патогенетической терапии системными глюкокортикостероидами ассоциированы с риском развития стероидной резистентности.

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.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям 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.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Мак Дарья Витальевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 20 апреля 2026 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – по определению диагностической и прогностической значимости микроРНК miR-338-3p и miR-424-5p при аутоиммунной пузырчатке, имеющей важное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии.

Присудить Мак Дарье Витальевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 10 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология и 3 доктора наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

«20» апреля 2026 года



Геппе Наталья Анатольевна

Чебышева Светлана Николаевна