

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» Шегай Марины Михайловны 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

Аутоиммунная пузырчатка остаётся одной из наиболее тяжёлых и прогностически неблагоприятных нозологий в дерматовенерологии: обширные эрозии, нарушение барьерной функции кожи и слизистых, высокий риск вторичных инфекций и летального исхода при стероидрезистентных формах определяют её социальную и клиническую значимость. Современная диагностика, опирающаяся на клиническую картину, гистологию и иммуноферментный анализ, сталкивается с системными ограничениями: ложноположительные и ложноотрицательные результаты ИФА, невозможность выполнения биопсии врачом-дерматологом при изолированном поражении слизистых, отсутствие объективных критериев оценки тяжести и прогнозирования ответа на системные глюкокортикостероиды.

Особую остроту приобретает проблема стероидной резистентности, развивающейся как на рецепторном уровне, так и в процессе внутриклеточного транспорта препаратов. В этих условиях поиск высокочувствительных, специфичных и неинвазивных биомаркеров,

способных одновременно решать задачи ранней диагностики, объективной оценки тяжести заболевания и прогнозирования эффективности патогенетической терапии, приобретает междисциплинарный характер, объединяя дерматовенерологию и клиническую фармакологию. Именно в данном контексте исследование экспрессии микроРНК, а именно miR-338-3p, miR-424-5p, в мононуклеарных клетках периферической крови больных аутоиммунной пузырчаткой представляет собой своевременную и значимую задачу, позволяющей перейти от эмпирической тактики контроля эффективности проводимой терапии к персонализированной стратегии ведения пациентов с ранним выявлением случаев стероидной резистентности и присоединением адъювантной терапии.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна работы заключается в комплексном изучении уровня экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой. Впервые выполнен корреляционный анализ экспрессии микроРНК с клинико-диагностическим индексом PDAI, а также проанализирована зависимость уровней экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p от формы заболевания (вульгарная и листовидная), активности процесса, степени тяжести, длительности, локализации поражений, проводимой терапией системными глюкокортикостероидами и наличия стероидной резистентности.

Автором была установлена статистически значимая корреляция уровня экспрессии miR-338-3p с тяжестью и длительностью заболевания ($r = 0,8280$; $p < 0,0001$), что может указывать на предположительное участие данной микроРНК в регуляции у пациентов иммунного ответа. Выявлены достоверные различия в динамике экспрессии miR-424-5p у пациентов с резистентностью к системным глюкокортикостероидам ($p < 0,0001$). Впервые

определены диагностические пороговые значения (miR-338-3p > 3,753; miR-424-5p > 4,367) с чувствительностью 94,59 % и специфичностью 92,00 % и 90,00 % соответственно. Разработана оригинальная шкала оценки тяжести заболевания на основе уровня miR-338-3p (лёгкая степень — 3,753–5,313; средняя — 5,313–17,47; тяжёлая — >17,47), подтверждённая статистически значимыми различиями между группами.

Также был разработан алгоритм ведения пациентов с аутоиммунной пузырчаткой, интегрирующий с одной стороны, мониторинг активности заболевания по шкале на основе оценки уровня экспрессии miR-338-3p, а с другой стороны, раннее прогнозирование стероидной резистентности по оценке динамики уровня экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p для своевременной коррекции терапии адъювантными препаратами. Динамика экспрессии miR-338-3p на фоне системной глюкокортикостероидной терапии была продемонстрирована как объективный критерий положительного ответа на лечение ($p < 0,0001$), тогда как miR-424-5p такой прогностической ценности не показала ($p = 0,6705$). Все перечисленные положения получены в литературе впервые.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Мак Дарьи Витальевны выполнена на высоком методологическом уровне с использованием всех необходимых фундаментальных подходов к научному исследованию. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, четко сформулированы, подтверждены достаточным количеством наблюдений (37 пациентов в активной стадии заболевания, 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) и имеют научно-практическое значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии.

В диссертационном исследовании установлено, что уровни экспрессии miR-338-3p и miR-424-5p служат объективными биомаркерами для ранней диагностики аутоиммунной пузырчатки, объективизации тяжести заболевания по индексу PDAI и прогнозирования стероидной резистентности, что позволяет оптимизировать схемы терапии и своевременно корректировать лечебную тактику у пациентов с резистентными формами.

Научные положения, выводы, практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно отображены в рисунках и таблицах. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации обладают высокой теоретической и практической ценностью. Выявленные пороговые значения и разработанная шкала тяжести позволяют использовать miR-338-3p и miR-424-5p как дополнительные высокочувствительные биомаркеры для ранней диагностики аутоиммунной пузырчатки, в том числе при изолированном поражении слизистых, объективного мониторинга активности по PDAI и дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами.

Особую клиническую значимость имеет возможность раннего прогнозирования стероидной резистентности по динамике экспрессии микроРНК, что даёт возможность своевременно использовать адъювантную терапию, сокращать сроки достижения ремиссии. 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 описана 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 содержит развернутый обзор литературы, в котором проанализированы современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе аутоиммунной пузырчатки, ограничениях существующих методов диагностики и проблеме стероидной резистентности; отдельный подраздел посвящен роли микроРНК как перспективных биомаркеров с детальным рассмотрением miR-338-3p и miR-424-5p.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования, включая дизайн исследования, характеристику групп, методики клинической оценки по индексу PDAI, лабораторные подходы (выделение мононуклеарных клеток периферической крови и определение уровней экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени) и статистическую обработку данных.

Третья глава представляет результаты собственных исследований с исчерпывающим анализом полученных данных, корреляциями, ROC-анализом, разработкой диагностических пороговых значений и оригинальной шкалы тяжести.

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

Работа является законченным научным трудом, грамотно оформленным, с необходимыми таблицами и рисунками, способствующими лучшему восприятию материала. Автореферат и печатные работы полно и адекватно отражают основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию, структуре и оформлению работы нет.

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 полностью завершенной, научно-обоснованной работой, содержащую в себе новое решение актуальной научной задачи – разработки диагностических и прогностических биомаркеров при аутоиммунной пузырчатке, что имеет существенное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии.

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 по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
ФГБНУ «Национальный НИИ
общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Марина Михайловна Шегай

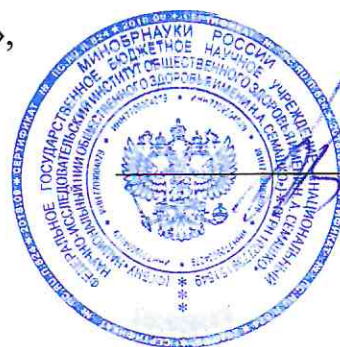


«16» марта 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Марины Михайловны Шегай «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБНУ «Национальный НИИ
общественного здоровья имени Н.А. Семашко»,
к.э.н., доцент

Зайцева Татьяна Николаевна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко». Адрес организации: 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д.12, строение 1. Тел: +7 (495) 917-90-41; e-mail: info@nriph.ru