

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Шаровой Натальи Михайловны на диссертационную работу Братковской Анны Вадимовны на тему: «Прогностическая оценка уровня нарушений экспрессии белка филаггрина FLG у больных атопическим дерматитом с применением метода тейп-стриппинг *in vivo* до и после терапии», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы, выбранная Братковской Анной Вадимовной, является актуальной, так как атопический дерматит относится к числу наиболее значимых хронических воспалительных дерматозов, что обусловлено его широкой распространённостью, склонностью к длительному рецидивирующему течению, ранним началом заболевания и существенным влиянием на качество жизни пациентов. Клинические проявления атопического дерматита определяют не только медицинскую, но и выраженную социальную значимость данной патологии.

В последние годы особое внимание уделяется изучению роли эпидермального барьера в развитии и поддержании воспалительного процесса при атопическом дерматите. Нарушение структурно-функциональной полноценности кожного барьера способствует повышению проницаемости кожи, усилению трансэпидермальной потери воды, облегчает проникновение аллергенов,

раздражающих факторов и микробных агентов, тем самым создавая условия для персистенции воспаления и формирования хронического течения заболевания. В этой связи исследование механизмов барьерной дисфункции при atopическом дерматите представляет значительный научный и практический интерес.

Одним из ключевых компонентов эпидермального барьера является белок филаггрин, участвующий в процессах терминальной дифференцировки кератиноцитов, формировании рогового слоя и поддержании гидратации кожи. Нарушения, связанные с изменением экспрессии филаггрина, рассматриваются как один из важных факторов, определяющих дефект барьерной функции кожи при atopическом дерматите. Вместе с тем вопросы объективной оценки состояния эпидермального барьера, а также динамики его восстановления на фоне проводимой терапии остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения.

Особую ценность в данном направлении имеют малоинвазивные методы исследования, позволяющие получать диагностически значимую информацию без дополнительной травматизации кожи с возможностью использования метода в условиях клинической практики. Метод тейп-стриппинга представляет интерес как перспективный способ оценки биомаркеров кожного барьера, включая филаггрин, и может способствовать более точной характеристике барьерных нарушений у больных atopическим дерматитом.

Таким образом, диссертационная работа Братковской Анны Вадимовны, посвящённая изучению нарушений экспрессии белка филаггрина у больных atopическим дерматитом с применением метода тейп-стриппинга, является актуальной, своевременной и имеет существенное значение для дальнейшего совершенствования диагностики, оценки эффективности барьер-ориентированной терапии и разработки персонализированных подходов к ведению пациентов с atopическим дерматитом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, являются обоснованными и базируются на корректно спланированном проспективном клинико-лабораторном исследовании. Работа выполнена с соблюдением этических принципов проведения клинических исследований: протокол был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом, участие пациентов осуществлялось на основании добровольного информированного согласия.

Методологическая основа исследования представляется продуманной и соответствующей поставленным цели и задачам. Автором были определены критерии включения и исключения пациентов, обеспечена сопоставимость исследуемых групп по основным клинико-демографическим характеристикам, включая возраст, пол, длительность заболевания и исходную степень тяжести атопического дерматита. Объём клинического материала позволяет считать полученные результаты репрезентативными для решения поставленных в диссертационном исследовании задач.

Оценка клинической тяжести пациентов и эффективности терапии проводилась с применением стандартизированных клинических индексов, шкал и опросников, что обеспечило объективность анализа динамики кожного процесса и качества жизни больных. Лабораторный этап исследования включал изучение состояния эпидермального барьера и уровня экспрессии белка филагтрина FLG с применением метода тейп-стриппинга *in vivo* и последующим анализом полученного материала. Соблюдение единого протокола взятия, транспортировки и хранения образцов повышает надежность лабораторных результатов и снижает вероятность методических погрешностей.

Особого внимания заслуживает комплексный подход автора к сопоставлению клинических и лабораторных данных. В работе проанализирована динамика показателей до и после терапии, а также их взаимосвязь с тяжестью

атопического дерматита, что позволило сформулировать научные положения, имеющие патогенетическое и практическое значение.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием современных программ и адекватных методов анализа. Автором проведена оценка характера распределения признаков, применены параметрические и непараметрические критерии, рассчитаны доверительные интервалы, выполнены корреляционный и регрессионный анализы при принятом уровне статистической значимости $p < 0,05$. Это свидетельствует о корректности обработки материала и достоверности представленных результатов.

Таким образом, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, логично вытекают из полученных данных, соответствуют цели и задачам исследования, являются аргументированными и научно обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается корректным методологическим подходом, достаточным объёмом клинического материала, репрезентативностью обследованной выборки, а также использованием современных клинических, лабораторных и статистических методов. Исследование выполнено на высоком методическом уровне, с соблюдением единых протоколов обследования пациентов, оценки клинического течения atopического дерматита и анализа лабораторных показателей.

Полученные автором данные основаны на комплексной оценке пациентов с atopическим дерматитом до и после терапии, что позволило проследить динамику клинических проявлений заболевания и изменений экспрессии филаггрина. Применение адекватных методов статистического анализа позволило объективизировать выявленные закономерности, оценить значимость полученных различий и взаимосвязей, а также повысить доказательность сформулированных выводов.

Выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из представленного материала, соответствуют поставленным задачам исследования, являются научно аргументированными и имеют практическую значимость для дерматовенерологии. Содержание автореферата соответствует основным положениям и результатам диссертационной работы.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые апробирован клинико-лабораторный подход к получению материала рогового слоя методом тейп-стриппинга *in vivo* с последующим проведением иммуногистохимического исследования для оценки экспрессии филагтрина у больных атопическим дерматитом. Данный метод продемонстрировал возможность прямой оценки белка филагтрина в материале, полученном малоинвазивным способом, без выполнения кожной биопсии.

Впервые разработан и методически отработан полный технологический цикл работы с материалом рогового слоя: стандартизована подготовка кожи, определено оптимальное число дисков, отработана техника переноса биоматериала на предметные стёкла и проведено последующее ИГХ-окрашивание с цифровой морфометрией.

Кроме того, автором предложен алгоритм диагностического применения тейп-стриппинга у пациентов с атопическим дерматитом, включающий выбор анатомических зон взятия материала и возможность использования методики для оценки динамики заболевания и ответа на проводимую терапию. Отдельного внимания заслуживает оценка воспроизводимости и переносимости метода в условиях клинической практики, что повышает его потенциальную практическую значимость.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Ценность научно-квалификационной работы определяется всесторонним раскрытием проблемы нарушений кожного барьера при атопическом дерматите. Проведённое исследование развивает современные представления о патогенезе

атопического дерматита, уточняет значение дефицита филаггрина как ключевого звена барьерной дисфункции и обосновывает возможность его использования в качестве клинико-лабораторного маркера тяжести заболевания и риска атопических коморбидностей.

Особую ценность представляет установление взаимосвязи между уровнем экспрессии филаггрина, клинической тяжестью атопического дерматита, показателями качества жизни пациентов и динамикой заболевания на фоне терапии. Это позволяет рассматривать филаггрин не только как патогенетически значимый белок эпидермального барьера, но и как потенциальный клинико-лабораторный маркер, отражающий выраженность барьерных нарушений и эффективность проводимого лечения.

Практическая значимость работы заключается в обосновании возможности применения метода тейп-стриппинга *in vivo* с последующим иммуногистохимическим исследованием для оценки состояния эпидермального барьера у больных атопическим дерматитом. Использование данного подхода позволяет получать диагностически значимую информацию без проведения инвазивной биопсии кожи, что особенно важно при динамическом наблюдении за пациентами и оценке ответа на терапию.

Разработанный автором подход расширяет возможности объективной диагностики барьерных нарушений при атопическом дерматите, способствует более точной оценке эффективности барьер-ориентированной терапии и может быть использован для персонализации лечебной тактики. Полученные результаты имеют значение для оптимизации ведения пациентов с атопическим дерматитом, своевременной коррекции терапии и повышения эффективности комплексного лечения.

Практические рекомендации и основные результаты диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностическую деятельность отделений клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Братковской Анны Вадимовны «Прогностическая оценка уровня нарушений экспрессии белка филаггрина FLG у больных атопическим дерматитом с применением метода тейп-стриппинг *in vivo* до и после терапии» соответствует специальности 3.1.23. Дерматовенерология, направлениям исследований пунктов 2, 3, 4, 5.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Братковской Анны Вадимовны представлена на 130 страницах машинописного текста, построена по классической схеме и включает все необходимые разделы научно-квалификационной работы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, а также 5 приложений. Список литературы содержит 199 источников, в том числе 24 отечественных и 175 зарубежных. Работа хорошо иллюстрирована: содержит 51 рисунок и 65 таблиц.

Во введении убедительно раскрыта актуальность изучаемой проблемы, определены цель и задачи исследования, сформулированы основные положения,

выносимые на защиту, представлена научная новизна и практическая значимость выполненной работы.

В обзоре литературы автором проведён анализ современных данных, касающихся атопического дерматита, его патогенетических механизмов, клинического течения и подходов к терапии. Достаточно подробно рассмотрена роль нарушения эпидермального барьера в развитии и поддержании воспалительного процесса. Отдельное внимание уделено белку филаггину FLG как одному из ключевых компонентов структурно-функциональной полноценности рогового слоя. Обзор литературы демонстрирует хорошее владение автором современным состоянием изучаемой проблемы.

В разделе материалов и методов исследования последовательно представлены клиническая характеристика пациентов, дизайн исследования, критерии формирования групп, методы оценки тяжести атопического дерматита, качества жизни и динамики заболевания на фоне терапии. Подробно описана лабораторная часть работы, включая применение метода тейп-стриппинга *in vivo* и последующее иммуногистохимическое исследование экспрессии белка филаггина. Приведённые методы статистического анализа соответствуют характеру полученных данных и задачам исследования.

Раздел собственных исследований содержит основной фактический материал диссертации. Автором проанализированы клинические проявления атопического дерматита, показатели тяжести заболевания, данные оценки качества жизни, а также изменения экспрессии филаггина до и после терапии. Результаты изложены последовательно, представлены в таблицах и рисунках, что делает материал наглядным и удобным для анализа.

В заключении автор обобщает полученные данные, сопоставляет их с поставленными задачами и формулирует основные итоги исследования. Выводы являются конкретными, обоснованными и соответствуют содержанию работы. Практические рекомендации логично следуют из результатов исследования и имеют значение для клинической практики дерматовенеролога.

Диссертационная работа написана научным языком, структурирована логично и последовательно. Содержание диссертации соответствует заявленной теме и отражает основные этапы выполненного исследования. Работа производит впечатление завершённого научного труда, имеющего теоретическую и практическую значимость.

Соответствие автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации, отражая суть диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

После ознакомления с диссертационной работой принципиальные замечания по работе отсутствуют.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Братковской Анны Вадимовны на тему: «Прогностическая оценка уровня нарушений экспрессии белка филагтрина FLG у больных атопическим дерматитом с применением метода тейп-стриппинг *in vivo* до и после терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи оптимизации диагностики и лечения атопического дерматита, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономной 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 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Братковская Анна Вадимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры дерматовенерологии
имени академика Ю. К. Скрипкина Института клинической медицины
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Н. М. Шарова



Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: +7 (495) 434-22-66 доб. 11-45, 11-46
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Сайт: www.rsmu.ru