

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, руководителя Образовательного центра, главного научного сотрудника Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Миронова Андрея Юрьевича на диссертационную работу Аркатовой Екатерины Анатольевны на тему «Оптимизация терапии акне с учётом особенностей микробиоты кожи», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 1.5.11. Микробиология (медицинские науки)**

**Актуальность темы исследования.** Акне относится к числу распространённых хронических воспалительных заболеваний пилосебацейного комплекса, поражая до 80% подростков и до 50-54% женщин репродуктивного возраста. Заболеваемость среди взрослых женщин растёт, особенно в форме поздних акне (*acne tarda*), характеризующихся торпидным течением, высокой частотой рубцевания, выраженным психосоциальным дистрессом. Особенностью ведения пациенток репродуктивного возраста является необходимость учёта возможного планирования беременности, что требует осторожности при назначении ряда препаратов системного действия.

Современная парадигма патогенеза акне рассматривает дисбиоз кожи, особенно глубоких отделов сально-волосяного фолликула, как центральное звено воспаления. Видовой и количественный состав микробиоты глубоких слоёв дермы, её возраст-ассоциированные особенности и возможности целенаправленной коррекции изучены недостаточно. Отсутствуют данные о комплексном влиянии комбинированной терапии (фиксированная комбинация адапалена и бензоила пероксида в сочетании с широкополосным импульсным светом) на микробиоту глубоких слоев дермы у женщин репродуктивного возраста.

В связи с этим тему диссертационного исследования Аркатовой Е. А. «Оптимизация терапии акне с учётом особенностей микробиоты кожи» следует признать своевременной и актуальной, патогенетически обоснованной, оправданной как с теоретических, так и, прежде всего, с практических позиций.

В своей работе соискатель поставила проблемные задачи, решение которых позволит при внедрении в практику отечественного здравоохранения оптимизировать терапию акне с учётом особенностей микробиоты кожи.

Методы, выбранные диссертантом для решения поставленных задач, следует считать вполне адекватными для выполнения диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется:**

- выбором направления исследования, что зависит от эрудиции соискателя в плане знания и умения анализировать данные литературы для решения выбранной проблемы;
- определением задач научных исследований и их реализацией на основе использования определённого, адекватного поставленным задачам набора методов и методических подходов;
- умением подвергать научному анализу полученные результаты, вычленять основные, из которых и делать выводы; из всего объёма данных, полученных в результате проведённых исследований, выбрать только те, которые могут быть (в настоящее время или в перспективе) использованы в практическом здравоохранении.

**Достоверность и новизна исследования и полученных результатов** определяются:

- объёмом проведенных исследований: проведён скрининг 104 пациенток, основная группа - 81 женщина со среднетяжёлыми акне; когорта из 82 человек, из которых 31 составила здоровую контрольную группу;
- адекватностью проб клинического материала цели и задачам исследования (исследованы парные образцы - поверхностный тампон и панч-биопсия);
- современными клинико-лабораторными и инструментальными методами диагностики, включая валидированные шкалы (IGA, ДИКЖ, ДИШС, ЕССА), мультиспектральный анализ кожи, систему Aramo ASL, ГХ-МС биоптатов, позволившими получить количественные данные о составе микробиоты глубоких слоев кожи;
- общим объёмом выполненной работы, результаты которого явились основой для проведения научного анализа;
- методами статистической обработки данных и использованием только достоверных результатов для научного анализа.

На репрезентативной выборке здоровых женщин репродуктивного возраста с использованием парных образцов (поверхностный тампон и панч-биопсия) охарактеризованы видовые и количественные различия поверхностной и глубокой микробиоты кожи лица; установлено, что глубокие слои кожи колонизированы стабильным, микробиоценозом *{Bifidobacterium spp., Eubacterium spp., Nocardia spp.}*, отличающимся от поверхностного. Выявлены возраст-ассоциированные особенности микробиоты глубоких слоев дермы у здоровых женщин, проявляющиеся различным соотношением таксонов в группах 18-24 и 25-45 лет. Проведён сравнительный анализ микробиоты глубоких слоев дермы у пациенток с вульгарными (18-24 года) и поздними (25-45 лет) акне; выделены возраст-ассоциированные особенности дисбиоза: для вульгарных акне - доминирование аутохтонной грамположительной микрофлоры (*Actinomyces spp., Rhodococcus spp.*); для поздних акне - дисбиоз с преобладанием анаэробных УПМ *{Clostridium difficile, Prevotella spp.}* и снижением протективных комменсалов *{Bifidobacterium spp., Eubacterium spp.}*. Разработан патогенетически обоснованный комбинированный метод терапии среднетяжёлых акне у женщин репродуктивного возраста, включающий топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (400-1200 нм). Доказано, что комбинированная терапия обеспечивает не только выраженное подавление *Cutibacterium acnes* (снижение в 4,6-5,1 раза), но и достоверную стимуляцию роста *Staphylococcus epidermidis* (в 2,1-2,4 раза), коррекцию глубокого структурного дисбиоза при поздних акне.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Соискателем разработан алгоритм ведения пациенток со среднетяжёлыми акне с учётом возрастного фенотипа и репродуктивных планов. Показано, что оценка морфофункциональных параметров кожи (гидратация, эластичность, себуметрия, уровень порфиринов) и анализ микробиоты глубоких слоев дермы могут быть использованы для объективизации тяжести течения и мониторинга эффективности терапии. Показано, что комбинированная терапия (фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в сочетании с курсом широкополосного импульсного света 400-1200 нм) позволяет достичь снижения воспалительных элементов  $\geq 70\%$  у 85-90% пациенток, улучшения качества жизни (ДИКЖ) у 90-95%, снижения частоты рецидивов до 10% через 24 нед.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную работу клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО РостГМУ, медицинского центра ООО «ЦДМ» (г. Ростов-на-Дону), в учебный процесс кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО РостГМУ. Получен патент РФ на изобретение № 2796315 РФ «Способ лечения вульгарных акне».

**Оценка содержания диссертации, её завершенности в целом, качества оформления.** Диссертация написана по классическому принципу: изложена на 197 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Список использованной литературы включает 231 источник (59 отечественных и 172 зарубежных). Диссертационная работа иллюстрирована 37 таблицами и 27 рисунками.

**Введение** отражает актуальность, цель и задачи исследования, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту. Во введении представлены данные по личному участию автора в получении результатов и их внедрению, степени достоверности и апробации работы, соответствии диссертации паспорту научной специальности и публикациям.

В *главе 1* (обзор литературы) соискателем использован обширный объём литературы, позволяющий в полной мере оценить современное состояние вопросов по эпидемиологии, патогенезе, роли микробиоты кожи и терапевтических ограничениях при акне у женщин репродуктивного возраста. Результаты обзора литературы позволили соискателю грамотно сформулировать актуальность, задачи исследования, решение которых позволило достичь поставленной цели.

*Глава 2* подробно описывает дизайн исследования. Она посвящена описанию материалов, а также клинических, инструментальных, микробиологических (панч-биопсия, ГХ-МС), использованных для выполнения работы. Дизайн методов исследования адекватен поставленной цели и задачам. Выборка всех сведений достаточна для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов. Для формулирования объективных выводов и выявления закономерностей течения изучаемых процессов применены современные методы статистической обработки данных.

Результаты собственных исследований представлены соискателем в главах 3-5.

*Глава 3* посвящена клинико-морфофункциональным особенностям акне у женщин 18-24 и 25-45 лет, включая анализ качества жизни, репродуктивных планов и данных инструментальной диагностики.

*Глава 4* посвящена результатам сравнительного анализа поверхностной и глубокой микробиоты кожи у здоровых женщин и пациенток с акне, а также возраст-ассоциированные профили дисбиоза.

*Глава 5* описывает клиническую и микробиологическую эффективность разработанного комбинированного метода терапии.

В *заключении* на основе полученных данных соискатель обосновывает и обобщает полученные результаты диссертационной работы. Сформулированные автором выводы логично вытекают из содержания диссертации, в полной мере отражают полученные результаты, раскрывают цель и задачи исследования. Практические рекомендации по использованию разработанного комбинированного метода терапии сформулированы чётко, имеют значение для отечественного здравоохранения, фундаментальной и прикладной науки.

Диссертационное исследование Аркатовой Е. А. затрагивает одну из важных проблем современной медицинской микробиологии и дерматовенерологии, имеет потенциал для внесения определённого вклада в медицинскую науку и практику отечественного здравоохранения. Работа выполнена на современном методическом уровне. Поставленные соискателем цели и задачи выполнены. Исследование имеет важное практическое значение, поскольку позволяет повысить эффективность терапии среднетяжёлых акне у женщин репродуктивного возраста. Качество оформления диссертации соответствует нормативным положениям, предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание учёной степени доктора наук.

Принципиальных замечаний с точки зрения методики выполнения диссертации, статистической обработки материалов, обоснования выводов и практических рекомендаций

нет. В рукописи имеются отдельные стилистические погрешности.

**Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.** По результатам диссертационного исследования соискателем опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах и изданиях, включённых в Перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования России, 4 - в сборниках материалов Всероссийских и международных конференций. Получен патент РФ на изобретение № 2796315 «Способ лечения вульгарных акне».

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями и полностью отражает основные результаты и содержание диссертации.

**Соответствие специальности.** Научные положения, результаты и выводы диссертационного исследования соответствуют пунктам 2, 5, 9 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и пунктам 13 и 16 научной специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки). Содержание работы полностью отражает заявленные специальности.

**Замечания и вопросы.** Принципиальные замечания с точки зрения методики выполнения диссертационного исследования, статистической обработки материалов, обоснования выводов и практических рекомендаций отсутствуют. Соискателю следует помнить, что в микробиологии, как и в биологии в целом, принята бинарная номенклатура, поэтому название микроорганизма состоит из двух слов: первое - имя родовое (пишется с большой буквы), второе — имя видовое (пишется с маленькой буквы). *Только при повторном упоминании допускается сокращать родовое имя до буквы и точки!* В рукописи имеются отдельные стилистические погрешности. Вместе с тем возник ряд вопросов,\* на которые хотелось бы услышать ответы соискателя:

1. Соискатель утверждает, что комбинированная терапия обеспечивает выраженное подавление *Cutibacterium acnes*, в связи с чем, возникает вопрос, какой подвид и филотип автор имеет в виду? В соответствии с современной таксономией *Cutibacterium acnes* включает подвиды: 1) *Cutibacterium acnes subsp. elongatum*; 2) *Cutibacterium acnes subsp. acnes*; 3) *Cutibacterium acnes subsp. defendens* и фило типы (группы штаммов), различающиеся по свойствам. С акне чаще связаны штаммы типа I (в частности, подтипа IA), а штаммы типа II чаще встречаются на здоровой коже или при инфекциях глубоких тканей. Прошу уточнить.
2. Чем соискатель может объяснить отсутствие в проведённом исследовании бактерий рода *Corynebacterium* sp., являющихся доминирующими индигенными микроорганизмами кожи?
3. Как соискатель трактует следующие результаты: «у пациенток 25-45 лет обнаружены статистически значимо более высокие концентрации *Clostridium difficile* и *Clostridium ramosum* по сравнению с группой 18-24 лет (Таблица 4.14) стр. 116? Следует ли это расценивать как псевдомембранозный колит и газовую гангрену?

Однако все перечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают положительной оценки диссертационной работы.

