

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

аттестационное дело № 74.01-18/074-2026

решение диссертационного совета от 18 мая 2026 года № 17

О присуждении Лепеховой Анфисе Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Разработка диагностических биомаркеров для персонифицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» в виде рукописи по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принята к защите 14 апреля 2026 года, протокол №13, 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.).

Лепехова Анфиса Александровна, 1987 года рождения, в 2010 году с отличием окончила ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.10 – Кожные и венерические болезни и 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология на тему «Стероидрезистентная форма истинной акантолитической пузырьчатки, разработка и обоснование

рациональной фармакотерапии» защитила в 2015 году в диссертационном совете при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В 2025 году Лепеховой Анфисе Александровне присвоено ученое звание доцента по специальности «Дерматовенерология», Приказ Минобрнауки России от 28 января 2025 года № 44/нк-2.

В период подготовки диссертации Лепехова Анфиса Александровна работала в должности доцента кафедры 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).

Лепехова Анфиса Александровна работает в должности доцента кафедры 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) с 2017 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Разработка диагностических биомаркеров для персонифицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» на соискание ученой степени доктора 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 консультанты:**

– доктор медицинских наук, профессор Теплюк Наталия Павловна, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, профессор кафедры

– доктор медицинских наук, профессор Духанин Александр Сергеевич, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт биомедицины, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, профессор кафедры

#### **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

**Чикин Вадим Викторович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел дерматовенерологии, старший научный сотрудник отдела

**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 «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук Молочковым Антоном Владимировичем, заведующим кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей и кандидатом медицинских наук, доцентом Ерофеевой Светланой Борисовной, врачом клиническим фармакологом отделения клинической фармакологии указала, что диссертационная работа Лепеховой Анфисы Александровны на тему «Разработка диагностических биомаркеров для персонафицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной научной проблемы - разработки системы диагностических биомаркеров (геномных и негеномных), позволяющих прогнозировать стероидную резистентность и тяжёлое течение буллезных дерматозов, обосновать персонафицированный подход к терапии этих жизнеугрожающих заболеваний, имеющей важное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно 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 (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Лепехова Анфиса Александровна заслуживает присуждения искомой

ученой степени доктора медицинский наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 58 опубликованных работ из них 35 по теме диссертации, общим объемом 9,4 печатных листа (авторский вклад определяющий); в том числе: 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных ВАК при Минобрнауки России; 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).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. A3669G Polymorphism of glucocorticoid receptor is more present in patients with pemphigus vulgaris than in healthy controls and contributes to steroid-resistance / А. А. Лепехова, О. Ю. Олисова, Н. Л. Шимановский, Н. П. Теплюк, Е. А. Жгельская, Р. Пундж, А. А. Марданова, А. С. Духанин. // **Dermatologic Therapy**. –2024. – Vol. 2024. – № 1. – Article ID 5573157. – DOI: 10.1155/2024/5573157. [**Web of Science, Scopus**].

2. Пузырная жидкость как источник биомаркеров стероидной резистентности у больных жизнеугрожающими буллезными дерматозами: наблюдательное когортное контролируемое исследование / О. Ю. Олисова, А. А. Лепехова, А. С. Духанин, Н. П. Теплюк, Н. Л. Шимановский, А. А. Юдин // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2025. – Т. 32, № 4. – С. 62-81. [**Scopus**].

3. Применение математических методов машинного обучения для прогнозирования ответа на терапию у больных тяжёлыми буллезными дерматозами / О. Ю. Олисова, А. А. Лепехова, А. С. Духанин, Н. П. Теплюк,

Н. Л. Шимановский, А. В. Сидорцов, А. А. Марданова // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2025. – Т. 28, № 5. – С. 594–614. [Scopus].

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации – Львова Андрея Николаевича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ИКМ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Пашинян Альбины Гургеновны; доктора медицинских наук, профессора образовательного отдела, врио заведующего образовательным отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Махневой Наталии Викторовны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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 «Московский 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 четыре доктора наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: доктор медицинских наук, профессор Шимановский Николай Львович; доктор медицинских наук, доцент Камкина Ольга Васильевна; доктор медицинских наук, профессор Теплова Наталья Вадимовна; доктор медицинских наук, профессор Яровой Сергей Константинович, которые являются членами диссертационного совета Д 21.2.058.01, созданного при ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет) (Приказ Минобрнауки РФ № 160/нк от 01.04.2014г.).

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Изучены** распределение HLA-DRB1 и HLA-DQB1 аллелей и гаплотипов, полиморфизм A3669G (rs6198) гена NR3C1, экспрессия  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидного рецептора, а также цитокиновый и хемокиновый профиль (TNF- $\alpha$ , IL4, IL10, IL15, CCL11, CXCL8) и уровень гранулизина в сыворотке крови и пузырьной жидкости у больных тяжёлыми буллезными дерматозами в активной стадии заболевания, в стадии ремиссии (у больных пузырьчаткой) и у здоровых доноров.

**Определены** диагностически и прогностически значимые геномные и негеномные биомаркеры стероидной резистентности и тяжести течения акантолитической пузырьчатки, буллезного пемфигоида Лёвера, синдрома Стивенса Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

**Разработана** и успешно валидирована оригинальная прогностическая модель машинного обучения, интегрирующая геномные и негеномные маркеры, позволяющая с высокой точностью прогнозировать риск развития стероидной резистентности, оценивать степень тяжести заболевания и классифицировать больных на стероид-резистентных и стероид-чувствительных.

**Изучена** динамика цитокинового и хемокинового профиля, а также уровня гранулизина в сыворотке на фоне монотерапии системными глюкокортикостероидами и комбинированной терапии плазмаферезом с внутривенным человеческим иммуноглобулином у стероид-резистентных больных акантолитической пузырчаткой.

**Выявлена** статистически значимая ассоциация между стабильным или возрастающим уровнем ряда биомаркеров и риском развития стероидной резистентности (повышением уровня CCL11 только в сыворотке крови у больных пузырчаткой ( $p < 0,0001$ ); у больных БП в пузырной жидкости наблюдалась выраженная тенденция к повышению уровня IL15, IL4, CXCL8 и гранулизина).

**Предложен** комплексный подход к персонифицированной диагностике и терапии больных тяжёлыми буллезными дерматозами, позволяющий на основе геномных и негеномных биомаркеров своевременно выявлять высокий риск стероидной резистентности и назначать адъювантную комбинированную терапию.

**Теоретическая значимость** проведённого исследования обусловлена тем, что впервые всесторонне изучены геномные (HLA-DRB1 и HLA-DQB1 аллели и гаплотипы, полиморфизм A3669G (rs6198) гена NR3C1, экспрессия  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидного рецептора) и негеномные биомаркеры (цитокиновый и хемокиновый профиль, уровень гранулизина в сыворотке крови и пузырной жидкости) у больных тяжёлыми буллезными дерматозами в зависимости от активности заболевания, степени тяжести, наличия стероидной резистентности и проводимой терапии; получены новые данные о

роли указанных биомаркеров в механизмах формирования и развития стероидной резистентности.

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

**Изложены** клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и иммуноферментные данные, полученные во всех группах исследования.

**В работе раскрыто** влияние геномных и негеномных биомаркеров на течение тяжёлых буллезных дерматозов, развитие стероидной резистентности и возможность раннего прогнозирования рефрактерного течения заболевания.

**Изучено** прогностическое значение динамики цитокинового и хемокинового профиля, уровня гранулизина в сыворотке крови для оценки эффективности системной глюкокортикостероидной терапии и своевременной коррекции лечебной тактики.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что разработаны и предложены к внедрению в клиническую практику диагностические и прогностические биомаркеры стероидной резистентности и тяжести течения тяжёлых буллезных дерматозов включающие HLA-DRB1 и HLA-DQB1 аллели, полиморфизм A3669G (rs6198) гена NR3C1 и экспрессию  $\beta$ -изоформы глюкокортикоидного рецептора, а также цитокиновый (IL4, IL10, IL15, TNF- $\alpha$ ), хемокиновый (CXCL8 и CCL11) профиль и уровень гранулизина в пузырьной жидкости; разработаны и валидированы прогностические модели машинного обучения и схема персонализированной терапии больных пузырчаткой.

**Определены** перспективы применения предложенных биомаркеров и моделей для раннего выявления риска стероидной резистентности, дифференциальной диагностики буллезных дерматозов и реализации персонализированного подхода к лечению.

**Автором создана** модель эффективного применения биомаркеров в клинической практике, а также практические рекомендации по ведению пациентов с тяжёлыми буллезными дерматозами, включающие схему

комбинированной терапии плазмаферезом и внутривенным человеческим иммуноглобулином у больных стероид-резистентной формой пузырчатки.

**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) и активно 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 результатах обследования достаточного количества пациентов с тяжёлыми буллезными дерматозами (150 больных), а также контрольной группы (92 здоровых донора). План обследования пациентов полностью соответствует цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведённым комплексным статистическим анализом и применением методов машинного обучения.

**Использовано** сравнение авторских данных с результатами отечественных и зарубежных исследований, посвящённых изучению геномных и негеномных биомаркеров стероидной резистентности и тяжести течения тяжёлых буллезных дерматозов.

**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 разработала дизайн исследования, определила цели и задачи работы, аргументировала её

актуальность, провела комплексный обзор российской и международной научной литературы по изучаемой проблематике. Диссертантом лично осуществлялись клинический осмотр пациентов, оценка тяжести заболевания по индексам PDAI, BPDAI, BSA и SCORTEN, сбор и систематизация данных, забор биологического материала (кровь, пузырная жидкость). Соискатель самостоятельно интерпретировала полученные результаты по HLA-типированию, экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидного рецептора (метод проточной цитометрии), полиморфизму A3669G (rs6198) гена NR3C1, цитокиновому и хемокиновому профилю, а также уровню гранулизина (метод ИФА). По завершении сбора данных автором выполнена их статистическая обработка, разработка и **валидация** прогностических моделей машинного обучения, что дало возможность сформулировать научные выводы и разработать практические рекомендации. Помимо этого, диссертантом подготовлены и опубликованы научные статьи по теме диссертации в рецензируемых изданиях, а также осуществлена их апробация на научных конференциях российского и международного уровня. Автором установлено, что максимальная прогностическая точность по совокупности метрик «Recall», «Precision» и «ROC-AUC» показала модель, построенная методом опорных векторов. Наиболее весомыми предикторами стероидной резистентности при буллёзных дерматозах на геномном уровне модель выделила носительство определённых аллелей HLA II класса, в частности редких аллелей локуса DRB1 (прежде всего DRB1\*13:02) и аллелей DQB1\*05:02, DQB1\*02:01, DQB1\*05:01, DQB1\*03:01. Кроме того, полиморфизм A3669G  $\beta$ -изоформы глюкокортикоидного рецептора выступает генетическим предиктором стероидной резистентности при акантолитической пузырчатке ( $p < 0,001$ ). Высокий уровень цитокинов в пузырьной жидкости коррелировал с тяжёлым течением буллёзных дерматозов: TNF- $\alpha$ , CCL11 и гранулизин – при АП; CXCL8, IL-4 и IL-10 – при БП и ТЭН. Уровень CCL11 был выше при тяжёлом БП, TNF- $\alpha$  – при ТЭН. Разработанная модель машинного обучения на негеномном уровне продемонстрировала высокую

точность прогнозирования стероидной резистентности при наличии следующих признаков: высокий уровень IL15, IL4, CXCL8 в пузырной жидкости и гранулизина в сыворотке, диагноз АП и сахарный диабет 2-го типа в качестве сопутствующего заболевания. Комбинированная терапия СГК, плазмаферезом и внутривенным человеческим иммуноглобулином у стероид-резистентных больных акантолитической пузырчаткой позволила достичь длительной клинической ремиссии у 94% пациентов.

Установлено статистически значимое повышение уровня гранулизина в пузырной жидкости и сыворотке крови у пациентов с синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом по сравнению с больными акантолитической пузырчаткой и буллезным пемфигоидом Лёвера ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о высокой дифференциально-диагностической ценности гранулизина и обосновывают возможность его использования в качестве дополнительного биомаркера для экспресс-дифференциальной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов и тяжёлых лекарственно-индуцированных буллезных реакций кожи в режиме реального времени.

Гранулизин также коррелирует с тяжестью течения заболевания и может служить прогностическим маркером рефрактерного течения буллезных дерматозов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Лепехова Анфиса Александровна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 18 мая 2026 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы – стероидной резистентности, имеющей важное значение для дерматовенерологии и клинической фармакологии.

Присудить Лепеховой Анфисе Александровне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 21 человека, присутствовавших на заседании, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология и 4 доктора наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), из 25 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 21, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

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

«20» мая 2026 года



Геппе Наталья Анатольевна

Чебышева Светлана Николаевна