

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
«ТИХООКЕАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)
пр-т Острякова, 2,
г. Владивосток, 690002,
телефон: 8(423)2-451-736, (факс) 8(423)2-429-750
E-mail: mail@tgmu.ru
ОКПО01962899, ОГРН1022501895877
ИНН2538017661, КПП253801001
« 09 » № 2022 г.
№ 62219

УТВЕРЖДАЮ
Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения
высшего образования «Тихоокеанский
государственный медицинский
университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Валентин Борисович Шуматов



(подпись)

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кибалиной Ирины Владимировны на тему «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи аллергического генеза, имеющее возрастные особенности локализации и морфологии очагов поражения. Ссылаясь на современные научные исследования, патогенез заболевания базируется на иммунных нарушениях в виде дисбаланса субпопуляций Т-хелперов, синтезируемых ими цитокинов и IgE-аутореактивности. Ретроспективные и проспективные исследования показывают тесную связь атопического дерматита с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Несмотря на проводимые многочисленные исследования, остается открытым вопрос о ведущем звене патогенеза, механизме трансформации острого патологического процесса в

хронический, сравнении динамики цитокинов в системном кровотоке и в кожном патологическом очаге. В научных публикациях имеются немногочисленные сведения об аутоиммунном звене патогенеза атопического дерматита, однако остается много вопросов о его инициирующем и поддерживающем механизмах.

В связи с этим, проведенное Кибалиной Ириной Владимировной комплексное исследование доказывает, что в основе патогенеза атопического дерматита важное место имеет аутоиммунный механизм, связанный с образованием аутоантител класса IgG к коллагену I и III типов, эластину кожи и последующей активацией иммунокомпетентных клеток. При этом, перманентно высокие концентрации аутоантител класса IgG к эластину и коллагену кожи в сыворотке крови и их низкий уровень в кожном экссудате свидетельствуют о формировании иммунных комплексов, что инициирует, ускоряет и поддерживает развитие аутоиммунного звена патогенеза атопического дерматита, обуславливающего хроническое течение заболевания.

В связи с вышеизложенным, работа Кибалиной Ирины Владимировны безусловно актуальна и представляет большой интерес в теоретическом и практическом отношении.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации и их достоверность

Перед диссертантом была поставлена цель создать концепцию аутоиммунного патогенеза атопического дерматита на основании результатов исследования закономерностей молекулярно-клеточных сдвигов в системном и местном гомеостазе и выдвинуто 9 задач.

Для достижения цели и решения задач диссертантом проведено комплексное обследование 160 пациентов с ограниченным и распространенным атопическим дерматитом в стадию обострения и ремиссии. Группу здоровых лиц составили 30 добровольцев. В экспериментальное исследование *in vitro* включено 14 пациентов с атопическим дерматитом и 14 здоровых добровольцев. Изучалась концентрация аутоантител класса IgG к эластину, выделенных из иммунных комплексов больных

атопическим дерматитом, и их влияние на активацию субпопуляций лимфоцитов доноров.

Автором применены современные методы лабораторных исследований: мультиплексный и иммуноферментный анализы, проточная цитофлуориметрия, метод световой микроскопии. Так же проведена корректная, адекватная поставленным задачам и целям статистическая обработка материала с использованием непараметрических методов, выполнен метод множественной пошаговой регрессии для построения математической модели прогнозирования риска развития рецидива атопического дерматита.

Положения диссертационного исследования, сформулированные И.В. Кибалиной, доказаны и обоснованы достаточной выборкой обследуемых с использованием современных методов исследования. Полученные автором данные обработаны валидными методами статистического анализа с использованием сравнительного, корреляционного, многофакторного регрессионного анализов. Выводы диссертации имеют научную и практическую значимость и в полной мере основаны на результатах, полученных лично автором.

Соискателем проведена широкая апробация результатов исследования, представленная не только участием в научно-практических конференциях с международным участием, но и в виде публикации статей в высоко рейтинговых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в базе данных Scopus. По материалам диссертации опубликована 31 печатная работа, в том числе 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 4 в российских журналах, индексируемых в базе данных Scopus (Q4), 3 статьи опубликованы в иностранных журналах, индексируемых в базе данных Scopus (Q2), оформлены 3 патента на изобретения.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационного исследования заключается в формировании концепции аутоиммунного звена патогенеза атопического дерматита на основании выявленных сдвигов показателей молекулярно-клеточного гомеостаза как на системном уровне, так и в патологическом кожном процессе.

Аутоиммунную теорию развития атопического дерматита соискатель доказала в экспериментальном исследовании *in vitro*, что является безусловной новизной исследования патогенеза заболевания. Кибалиной И.В. было показано, что аутоантитела класса IgG к эластину кожи, выделенные из иммунных комплексов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом, могут активировать субпопуляции лимфоцитов здоровых людей. Повышенные концентрации аутоантител класса IgG к эластину приводят к формированию иммунных комплексов, к активации субпопуляций лимфоцитов, несущих маркер CD137 и рекрутизации естественных киллеров (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеров позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+).

Соискатель исследовала уровень хемокинов не только в сыворотке крови, изучая системность патологического процесса, но и в кожном экссудате больных атопическим дерматитом, показав дисбаланс их динамики. Так, выявлено, что концентрация хемокинов IP-10/CXCL10 и MCP-1/CCL2 в кожном экссудате значительно превышает уровень в сыворотке крови, кроме этого диссертантом показана их роль в трансформации острого кожного патологического процесса в хронический.

Представленные Кибалиной И.В. молекулярно-клеточные изменения гомеостаза свидетельствуют о распространенности повреждения кожи, направлены на элиминацию триггерного фактора и восстановление нарушенной структуры и функций кожи. Однако, активация иммунной системы способствует образованию аутоантител класса IgG к собственным белковым структурам дермы и запуску аутоиммунных процессов, повышенному синтезу хемокинов и эндотелина-1, экспрессии внеклеточных нейтрофильных ловушек и Толл-подобных рецепторов, рекрутизации в зону поражения нейтрофилов, Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), Т-NK-киллеров (CD3+CD16+CD56+), естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеров, позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+), что усиливает вторичную альтерацию и приводит к воспалительному каскаду событий, влияющих на хроническое течение атопического дерматита.

Диссертантом, в экспериментальном исследовании показано, что синтезируемые при atopическом дерматите аутоантитела класса IgG к эластину активируют субпопуляции лимфоцитов здоровых людей. Кроме этого, высокие концентрации хемокинов в кожном экссудате рекрутируют нейтрофилы и иммунокомпетентные клетки в зону патологического кожного очага.

Диссертантом на основании математической модели показано, что на риск развития рецидива atopического дерматита влияют уровень экспрессии Толл-4 рецепторов на моноцитах и концентрация хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови.

Автор доказал, что хемокины MCP-1/CCL2, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 являются эфферентными звеньями обострения в местном кожном патологическом процессе при atopическом дерматите и участвуют в механизме формирования хронического течения заболевания. Кроме этого, при atopическом дерматите показана разнонаправленная мозаика хемокинов Eotaxin/CCL11, MIP-1 α /CCL3, MIP-3 α /CCL20, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP-1 β /CCL4.

Научная и практическая значимость, полученных соискателем результатов исследования

Автором выявлено, что в патогенезе atopического дерматита участвует аутоиммунные механизмы, обусловленные синтезом аутоантител класса IgG к эластину и коллагену, с последующей рекрутизацией субпопуляций лимфоцитов, на основании чего представлена концепция аутоиммунного звена патогенеза atopического дерматита.

Диссертантом, на основе собственных данных, модифицирована и существенно дополнена схема хронизации atopического дерматита. При влиянии триггерных факторов развивается первичная, а затем вторичная альтерация, приводящая к повреждению коллагеновых и эластиновых волокон дермы, синтезу соответствующих аутоантител класса IgG с образованием иммунных комплексов. Поврежденные в патологическом очаге кератиноциты продуцируют хемокины ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10, GRO α /CXCL1, способствуя миграции

нейтрофилов, цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), Т-NK-киллеров (CD3+CD16+CD56+), естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеров, позитивных по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+) в патологический очаг. В схеме представлены два порочных круга с участием внеклеточных нейтрофильных ловушек и хемокина MIG/CXCL9, пролонгирующих аутоиммунный и воспалительный процессы.

Разработана математическая модель прогнозирования риска рецидива атопического дерматита, включающая два показателя: уровень Толл-4 рецепторов и концентрация хемокина ENA-78/CXCL5, участвующих в хронизации заболевания, которая может быть внедрена в практическое здравоохранение.

Автором оформлены 3 патента на изобретения, которые внедрены в лечебно-диагностическую работу Краевого кожно-венерологического диспансера в городе Чите. Автор предлагает использование плазмафереза пациентам с атопическим дерматитом для элиминации аутоантител класса IgG к эластину и коллагену, циркулирующих иммунных комплексов с целью пролонгирования стадии ремиссии.

Полученные результаты исследования могут являться основой для внесения дополнений в алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при атопическом дерматите, что позволит пролонгировать период ремиссии и уменьшить частоту обострений заболевания.

Структура и содержание диссертации

Объем, структура, логика подачи материала в диссертации замечаний не вызывают. Диссертационное исследование оформлено традиционно, изложено на 292 страницах печатного текста, включает введение, 6 глав: «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», 3 главы собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», выводы, список литературы. Диссертация содержит 36 таблиц и 74 рисунка. Список литературы включает 466 источников, из них 193 отечественных и 273 зарубежных.

Главы собственных исследований написаны литературным языком, с четким и подробным изложением материала, оформлены в соответствии с действующим ГОСТ, иллюстрированы информативными таблицами и рисунками. В целом для работы характерна последовательность изложения и обоснованность выполненных

научных исследований, что отражено в поставленной цели, вытекающих из нее задачах исследования, которые закономерно раскрываются в положениях, выносимых на защиту и выводах.

Положения, вынесенные на защиту, выводы сформулированы корректно, аргументированы, подтверждены адекватным статистическим анализом полученных данных. В представленной диссертации И.В. Кибалина демонстрирует глубокое знание состояния вопроса, умело использует современную литературу для обсуждения полученных результатов.

Материалы диссертации полностью освещены в научной печати – опубликована 31 печатная работа, в том числе 9 в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный ВАК Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 находятся в международных базах цитирования (Scopus Q4), 3 статьи опубликованы в иностранных журналах (Scopus Q2), оформлено 3 патента на изобретения.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, написан четко, оформлен согласно требованиям, иллюстрирован 30 рисунками.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Практическая значимость и научная новизна результатов диссертационного исследования Кибалиной И.В. обосновывают их внедрение в работу учреждений здравоохранения по профилю «дерматовенерология», использование в процессе обучения студентов медицинских вузов и слушателей факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей.

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в работу ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края, в учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России на кафедрах дерматовенерологии и патологической физиологии.

Получены патенты на изобретения «Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите», «Способ прогнозирования

риска развития атопического дерматита у детей», «Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите».

Замечания и вопросы по содержанию работы

Замечаний принципиального характера по диссертации Кибалиной И.В. нет.

Вопросы, возникшие при анализе диссертации и обсуждении на заседании кафедры:

1. Имеются ли различия в значимости аутоиммунного механизма в развитии атопического дерматита в зависимости от возраста пациентов и стадии болезни?
2. Чем, по мнению автора, можно объяснить различия в уровне аутоантител в сыворотке крови и в патологическом очаге?

Заключение

Диссертационная работа Кибалиной Ирины Владимировны «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, результаты которой можно оценить как крупное научное достижение, характеризующееся выявлением клеточно-молекулярных изменений гомеостаза, лежащих в основе формирования концепции аутоиммунного звена патогенеза атопического дерматита, что имеет важное значение как для специальности патологическая физиология, так и медицины в целом.

Диссертация соответствует пункту 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», пункту 3 «Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов» и пункту 6 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а соискатель Кибалина Ирина Владимировна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертационная работа Кибалиной И.В. «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 4 от « 8 » декабря 2022 года.

Заведующая кафедрой нормальной
и патологической физиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Маркелова Елена Владимировна



(подпись)

« 8 » декабря 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России).

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, 2.
Контактный телефон: 8 (423) 242-97-78

Электронная почта: mail@tgmu.ru, vgmu.buch@gmail.com, info@tgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.В. Маркеловой заверяю
ученый секретарь ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор



Е.В. Просекова