

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Хавинсона Владимира Хацкелевича на диссертацию Кибалиной Ирины Владимировны «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология (медицинские науки)

### **Актуальность избранной темы**

Проблема атопического дерматита крайне актуальна в практике учёных и врачей многих стран мира, что связано, в первую очередь, с ежегодным ростом распространенности заболевания среди всех возрастных групп населения, обширной дифференциальной диагностикой, развитием тяжелых осложненных форм, а также отсутствием этиотропной терапии и в ряде случаев незначительной эффективностью консервативного лечения. В основе патогенеза атопического дерматита лежит генетически детерминированные дефекты синтеза филаггрина и иммунные нарушения в виде дисбаланса между Т-хелперами 1 и 2 типов. При этом в настоящее время обсуждается аутоиммунная теория развития атопического дерматита, базирующаяся на аутореактивности кожи, обусловленной антителами класса IgE. Изучение данной теории представляет диагностический, терапевтический, профилактический интерес. Исследования данного профиля могут стать основой персонализированного подхода к ведению пациентов с атопическим дерматитом. Высокая распространённость, временный эффект от стандартной терапии, утрата трудоспособности играют значительную роль в снижении качества жизни пациентов с атопическим дерматитом.

Поиск новых звеньев патогенеза и установление специфического диагностического критерия заболевания, выявление предикторов хронизации дерматита представляют несомненный научный и практический интерес.

Таким образом, диссертация Кибалиной Ирины Владимировны актуальна и значима для науки и практической медицины.

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

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как для исследования сформированы клинические группы, позволяющие применять современный статистический анализ, использованы актуальные и информативные методы исследования.

Задачи, обусловленные целью работы, поставлены корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации.

Адекватность проведенного статистического анализа с использованием комплекса современных методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сделанным выводам и достоверности исследования. Проведена широкая апробация полученных результатов: диссертант принимала участие в международных научно-практических конференциях; высокую оценку результаты работы получили на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации», проводимом среди медицинских вузов Российской Федерации; результаты исследования опубликованы в рейтинговых журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Основные результаты диссертации отражены в 31 печатной работе, из них 9 статей опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 4 работы индексируются в системе цитирования Scopus Q4, 3 статьи опубликованы в иностранных журналах (Scopus Q2), оформлены 3 патента на изобретения.

### **Научная новизна**

Автором впервые представлена концепция аутоиммунного патогенеза атопического дерматита, построенная на собственных данных с учетом

динамики исследуемых показателей, наиболее важными среди которых являются аутоантитела класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), Т-NK-киллеры (CD3+CD16+CD56+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), хемокины MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 и MIG/CXCL9, внеклеточные нейтрофильные ловушки.

Доказано образование иммунных комплексов при atopическом дерматите и впервые выявлено, что в кожном экссудате уровень аутоантител класса IgG к эластину, коллагену I и III типов значительно ниже, чем в сыворотке крови у всех пациентов, включенных в исследование. Автором впервые представлен фенотип клеток в кожном экссудате при atopическом дерматите и экспериментально доказана их активация аутоантителами класса IgG к эластину.

Кибалиной И.В. впервые проведен сравнительный анализ молекулярно-клеточных сдвигов между системными изменениями и патологическим кожным процессом. Изучаемые показатели определялись не только в сыворотке крови, что позволяет оценить системные реакции организма при atopическом дерматите, но и в кожном экссудате, что позволяет охарактеризовать местные проявления воспалительного процесса при данном заболевании.

Установлено и доказано аутоиммунное звено патогенеза atopического дерматита, представленное аутоантителами класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, субпопуляцией лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты (CD3+CD19-HLA DR+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), Т-NK-киллеры (CD3+CD16+CD56+), естественные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+), NK-киллеры позитивные по CD8 (CD3-CD16+CD56+CD8+)), хемокинами (MCP-1/CCL2, GRO $\alpha$ /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10), внеклеточными нейтрофильными ловушками.

Впервые представлен механизм хронизации атопического дерматита, основанный на повреждении коллагеновых и эластиновых волокон дермы с последующим синтезом соответствующих аутоантител, участием хемокинов MCP-1/CCL2, GRO $\alpha$ /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 и субпопуляций лимфоцитов.

Установлено, что причиной рецидива атопического дерматита является изменение уровня экспрессии TLR-4\_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов и концентрации хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В исследовании представлена концепция и доказательная база аутоиммунного патогенеза атопического дерматита, показан сравнительный анализ уровня аутоантител к коллагену и эластину, хемокинов в сыворотке крови и в воспалительном кожном экссудате. В связи тем, что при атопическом дерматите нет специфического диагностического критерия и этиотропной терапии, исследование Кибалиной И.В. по изучению эфферентных аутоиммунных механизмов в патогенезе атопического дерматита представляется весьма актуальным и значимым не только для практического здравоохранения, но и медицины в целом.

Кибалиной И.В. доказана возможность прогнозирования риска развития атопического дерматита, в том числе рецидивов заболевания, риска развития инфекционных осложнений на основе математической модели исследования и трех патентов на изобретения, внедренных в клинко-диагностическую работу ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края. Результаты диссертации внедрены в учебный процесс на кафедрах дерматовенерологии и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России и могут явиться основой для внесения дополнений в клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с атопическим дерматитом.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертация Кибалиной И.В. является хорошо спланированным законченным научным исследованием, выполненным согласно требованиям. Диссертационная работа изложена в классическом стиле, состоит из введения, включает главы «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», три главы результатов собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список условных сокращений и список литературы, включающий 466 источников (193 отечественных и 273 иностранных).

Общий объем диссертации 292 печатные страницы, содержит 36 таблиц и 74 рисунка.

Введение включает актуальность темы исследования, степень разработанности темы, на основе которых логично сформированы цель и задачи исследования. Научные положения отражают полученные результаты и выводы исследования.

Анализ обзора литературы изложен последовательно, полно и освещает не только современные представления о патогенезе атопического дерматита, но и о каждом исследуемом показателе.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание клинических групп исследования, применяемых клинических, лабораторных методов исследования, детально представлен статистический анализ.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Главы собственных исследований содержат подробное описание полученных автором результатов. Детально проанализирована динамика исследуемых показателей и подростков и взрослых при ограниченном и распространенном атопическом дерматите в период обострения и ремиссии в сыворотке крови и в кожном экссудате.

Полученные автором результаты сопоставлены с данными литературы в главе «Обсуждение полученных результатов».

Выводы полностью отражают суть диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации имеют высокую ценность для ведения больных с атопическим дерматитом и своевременной диагностики заболевания, его осложнений, оптимизации терапии.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, его оформление соответствует требованиям ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Немногочисленные орфографические и стилистические ошибки не снижают научной ценности работы.

В процессе знакомства с диссертацией возник вопрос, обусловленный существующей информацией о том, что атопический дерматит представляет собой один из наиболее частых и проблематичных дерматозов, заболеваемость которым может охватывать до 5% мирового населения. Различные клинические проявления в разных возрастных фазах атопического дерматита составляют мозаичность его клинической картины при разнообразии факторов, вызывающих обострения, что, по мнению нейропсихологов, приводит к формированию в пожилом и старческом возрасте атопической личности с выраженным психосоматическим компонентом. В связи с этим, хотелось бы узнать мнение диссертанта о том, что: «Можно ли рассматривать атопический дерматит в пожилом и старческом возрасте как клиническое выражение системного клеточного старения (т.н. инфламэйджинга), в патогенезе которого активное участие принимают многие цитокины, вовлеченные в механизм развития атопического дерматита?»

Возможно, что в процессе дальнейшей работы по изучению аутоиммунного звена патогенеза атопического дерматита может стать актуальным следующее пожелание. Учитывая, что по современным

представлениям, в основе этиопатогенеза атопического дерматита лежит генетическая предрасположенность к его развитию, которая в различные моменты жизни больного реализуется через разнообразные триггерные механизмы, целесообразно провести специальное исследование экспрессии сигнальных молекул, непосредственно связанных с клеточным старением (сиртуины 1 и 6, мелатонин, Klotho и Parkin протеины, кальретикулин и др.), для выявления возможных мишеней его таргетной фармакотерапии.

### **Заключение**

Диссертационное исследование, выполненное Кибалиной Ириной Владимировной на тему «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита» и представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований содержится решение важной научной проблемы, а именно: выявление аутоиммунного звена патогенеза атопического дерматита с определением его эфферентных звеньев. Полученные автором результаты исследования позволили сформулировать положения, которые в совокупности можно квалифицировать как новое научное достижение, имеющее теоретическое и практическое значение для науки и медицины в целом.

Диссертационная работа Кибалиной Ирины Владимировны «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита» соответствует паспорту научной специальности 3.3.3 - патологическая физиология (медицинские науки), а именно п. 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»; п. 3 «Изучение

механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов»; п. 6 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни».

По актуальности решаемой проблемы, новизне, объему материала, выполненных исследований, методического уровню, научно-практического значению диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016г. №748; от 29.05.2017г. №650; от 01.10.2018г. №1168; от 20.03.2021г. №426), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология (медицинские науки).

### Официальный оппонент

директор Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»  
заслуженный деятель науки РФ, академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

  
  
Б.С. Хавинсон

Адрес: 197110, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо  
Телефона: 8(812) 230 00 49; +7 981 801 00 28.  
E-mail: [secretary@gerontology.ru](mailto:secretary@gerontology.ru)

Данные о заслуженном деятеле науки РФ, академике РАН, докторе медицинских наук, профессоре Владимире Хацкелевиче Хавинсоне заверяю.

Начальник отдела кадров АНО ВО НИЦ «СПИБИГ»

«05» сентября 2022 г.

  
М.В. Соколова