

ОТЗЫВ

официального оппонента – член. – корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Порядина Геннадия Васильевича о диссертационной работе Кибалиной Ирины Владимировны «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы. Атопический дерматит, генетически детерминированное заболевание, является одним из самых распространенных аллергических заболеваний, среди всех возрастных групп населения. Клинически возникая в детском возрасте, заболевание может самостоятельно регрессировать, либо сопровождать пациента всю жизнь. До настоящего времени о патогенезе данного заболевания единого мнения нет. Ведущую роль в патогенезе АД играют иммунные механизмы - реактивный (IgE) тип аллергической реакции, связанный с дисбалансом Т-хелперов 1 и 2 типов.

Однако, в исследованиях последних лет, рядом авторов высказывается предположение об участии в развитии данного дерматоза аутоиммунных механизмов. Тем не менее, вопрос об участии аутоиммунных механизмов патогенеза атопического дерматита, и запускающих его формирование звеньях патологического процесса на сегодняшний день остается открытым. На сегодняшний день не раскрыт механизм трансформации острого процесса в хронический. Актуальным остается поиск иммунологических критериев данного заболевания. В связи с этим работа Кибалиной И.В. является несомненно актуальной.

Научная и практическая ценность диссертации. Научная новизна диссертационного исследования неоспорима и заключается в комплексной оценке повреждающего действия аутоантител класса IgG к коллагену и эластину дермы

на формирование клеточно-молекулярных сдвигов системного и местного гомеостаза при atopическом дерматите. Диссертантом показано, что низкие концентрации аутоантител класса IgG к эластину и коллагену 1 и 3 типов в кожном экссудате, свидетельствуют о формировании иммунных комплексов, изменяющих фенотип и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов, вызывают синтез хемокинов и других БАВ как на системном уровне, так и в патологическом кожном очаге, влияющих на механизм хронизации дерматоза и рекрутизацию иммунокомпетентных клеток.

Кроме того, в работе убедительно показано, что концентрация аутоантител класса IgG к эластину и коллагену 1 и 3 типов в периферической крови значительно выше, чем в кожном экссудате, при этом уровень хемокина IP-10/CXCL10 в 37 раз больше в патологическом процессе, чем на системном уровне.

Диссертантом в эксперименте *in vitro* установлено, что аутоантитела класса IgG к эластину, выделенные из иммунных комплексов больных atopическим дерматитом, способны активировать субпопуляции лимфоцитов доноров (естественные киллеры (NK), NK-киллеры позитивных по CD8⁺, цитотоксические Т-лимфоциты).

И.В. Кибалина впервые представила дисбаланс концентрации хемокинов Eotaxin/CCL11, MIP-1 α /CCL3, MIP-3 α /CCL20, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP1 β /CCL4, IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9, GRO α /CXCL1 между системным уровнем в периферической крови и местным уровнем в кожном экссудате.

Диссертант впервые указала, что на формирование рецидива atopического дерматита влияют уровень экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов и концентрация хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая и практическая значимость работы бесспорны. Автором выявлены патоген-

нетические связи формирования аутоантител класса IgG к эластину и коллагену 1 и 3 типов, приводящие к образованию иммунных комплексов, активации субпопуляций лимфоцитов, синтезу хемокинов, экспрессии TOLL-подобных рецепторов и внеклеточных нейтрофильных ловушек, инициированию аутоиммунного процесса и формированию хронического течения дерматоза. Проведенное соискателем экспериментальное исследование, раскрывающее влияние аутоантител класса IgG к эластину, выделенных из иммунных комплексов больных атопическим дерматитом, на активацию субпопуляций лимфоцитов доноров является прямым доказательством формирования аутоиммунного компонента патогенеза атопического дерматита. Полученные данные раскрывают новые дополнительные звенья формирования атопического дерматита и механизм хронизации заболевания.

Базируясь на исследуемые показатели, соискателем разработаны 3 патента на изобретения, которые внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства Забайкальского края в городе Чите, что имеет существенное значение для практического здравоохранения. Кроме этого, разработана математическая модель прогнозирования риска развития рецидива атопического дерматита. Результаты исследования внедрены в образовательные программы на кафедрах дерматовенерологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Сформулированные научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Кибалиной И.В. являются научно обоснованными и подтверждены достаточным объемом фактического материала (1284 пациента), хорошо продуманным дизайном исследования, грамотно выполненными статистическими расчетами. Построена математическая модель исследования,

позволяющая прогнозировать риск развития рецидива атопического дерматита, проведены расчеты ROC-анализа.

Характеристика содержания работы. Диссертационная работа Кибалиной И.В. написана по общепринятой форме: изложена на 292 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов и списка литературы, включающего 466 источников, из которых 193 отечественных и 273 иностранных. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 74 рисунками. В целом по структуре принципиальных замечаний нет.

Следует отметить большую научную новизну работы. Выделю некоторые компоненты, которые, на мой взгляд, являются основными:

- автором установлено, что важными показателями аутоиммунного компонента патогенеза АтД являются аутоантител 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.
- резкий рост аутоантител класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, в период обострения заболевания приводит к формированию иммунных комплексов *in situ* с пролонгацией воспаления.
- доказано, 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 атопическом дерматите и участвуют в механизме хронизации заболевания.
- построена математическая модель прогнозирования риска развития рецидива заболевания.

Цель и задачи, поставленные в работе, конкретны и охватывают круг ранее нерешенных вопросов.

Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников. Соискатель глубоко и всесторонне проанализировал существующие теории и звенья патогенеза атопического дерматита, представляя пробелы в имеющихся исследованиях.

В главе «Материал и методы исследования» обстоятельно описаны изучаемые группы, используемые клинические и лабораторные методы. Изыскания проведены в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием в качестве субъектов пациентов с атопическим дерматитом.

Глава «Собственные исследования». Результаты изложены автором последовательно, логично, материал представлен в большей степени в таблицах и рисунках. Каждая часть главы содержит обоснованное резюме.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертант подробным образом обсуждает собственные результаты, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения соискателя последовательны и аргументированы. Итоги собственной работы рассматриваются критично, с разных ракурсов.

Выводы конкретны, соответствуют поставленным задачам исследования.

Достоинством представленной диссертации является тот факт, что исследуемые показатели рассматриваются на разных уровнях повреждения – системном и местном.

Анализ представленной диссертации позволяет дать ей положительную оценку, однако есть ряд замечаний:

- В «Обзоре литературы - Существенный вклад в изучение АтД внес Л.В. Лусс (стр.9) – Лусс Людмила Васильевна.
- Аутоантитела класса IgE, IgE-аутореактивность – противоречит реактиновому типу аллергии.

- Цель исследования - Создать концепцию аутоиммунного патогенеза АтД.....Скорее обосновать наличие в патогенезе АтД аутоиммунного компонента (рис.72 – Схема патогенеза АтД подтверждает наличие аллергического компонента + аутоиммунного компонента).
- Использование термина - триггеры – почему? Есть общепринятое название – аллергены/антигены! (219, 222 стр и т.д.)
- АтД может протекать по реактиновому типу развития заболевания, но не исключено, что в патогенез включаются другие типы аллергических реакций (Т-клеточные, цитотоксические, иммунокомплексные) – более правильно - *гиперчувствительности!*
- Результаты - Синтез аутоантител класса IgG к собственным клеточным структурам является маркером как цитотоксического, так и иммунокомплексного типов аллергических реакций... более правильно - *гиперчувствительности!*

Указанные замечания не носят принципиального характера, поэтому не влияют на общую научно-практическую значимость диссертационного исследования.

Все результаты диссертационного исследования освещены в печати: опубликована 31 печатная работа, в том числе 5 в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный ВАК Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора наук, 7 публикаций в журналах международных базах цитирования, оформлены 3 патента на изобретения.

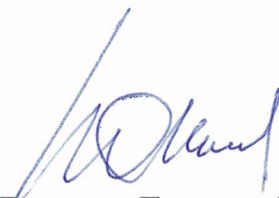
Заключение.

Таким образом, диссертация Кибалиной Ирины Владимировны «Эффектные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является само-

стоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, раскрывающее молекулярно-клеточные изменения гомеостаза, приводящие к включению аутоиммунного компонента в патогенез atopического дерматита, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии «патологической физиологии» и медицины в целом.

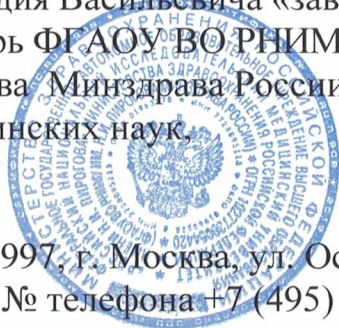
По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа И.В. Кибалиной соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842)», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности: 3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки).

Доктор медицинских наук, профессор,
член. - корр. РАН, профессор кафедры
патофизиологии и клинической патофизиологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
(3.3.3 – Патологическая физиология)



Порядин Геннадий Васильевич

Подпись член. – корр. РАН, д.м.н., профессора
Порядина Геннадия Васильевича «заверяю»
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук,
доцент



Демина Ольга Михайловна

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Контакты: № телефона +7 (495) 434-84-64 ; e-mail: uchsovet@rsmu.ru

«12» декабря 2022 г.