

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию 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 работы

Атопический дерматит является глобальной медико-социальной проблемой, несмотря на безусловные достижения медицинской науки и практического здравоохранения. В последние годы все больше внимания уделяется поиску триггера, предрасполагающего к раннему началу и быстрой прогрессии заболевания. Данные об основных звеньях патогенеза заболевания остаются противоречивыми. С одной стороны, результаты многочисленных экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований позволяют считать атопический дерматит аллергическим заболеванием, однако с другой стороны, отдельные авторы рассматривают его как аутореактивность, обусловленную IgE.

Известно, что в основе патогенеза атопического дерматита лежит дисбаланс между субпопуляциями Т-хелперов с синтезом профильных цитокинов и генетически детерминированный дефект синтеза белка филаггрина. Атопический дерматит характеризуется системной иммуносупрессией и снижением клеточного иммунитета в самой коже.

Несмотря на многочисленные проводимые научные исследования, остается много нерешенных вопросов о причинах регрессии атопического дерматита у одних пациентов, и персистенции в течение жизни в других клинических случаях.

Кроме того, в современной литературе отсутствует четкое представление о механизме хронизации атопического дерматита, не исследован иммунофенотип клеток в воспалительном кожном экссудате.

В связи с вышеизложенным, выбранная диссертантом тема исследования чрезвычайно актуальна и представляет интерес не только для специалистов фундаментальной медицины, но и для клиницистов-практиков.

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

Автором достаточно четко сформулирована цель, которая заключалась в создании концепции аутоиммунного патогенеза атопического дерматита на основании результатов исследования закономерностей молекулярно-клеточных сдвигов в системном и местном гомеостазе. Сформулировано 9 задач, вытекающих из поставленной цели.

Для достижения цели и решения задач диссертантом обследованы 160 пациентов с диагнозом атопический дерматит, а также 30 практически здоровых добровольцев. В экспериментальное исследование *in vitro* были включены биообразцы 14 пациентов с атопическим дерматитом и соответствующее количество образцов от здоровых доноров. Изучалось влияние аутоантител класса IgG к эластину, выделенных из иммунных комплексов больных атопическим дерматитом, на активацию субпопуляций лимфоцитов здоровых лиц.

В диссертационном исследовании были использованы современные методики, включающие биохимические, иммунологические, морфологические методы исследования. Автором выбраны адекватные методы статистической обработки материала с использованием непараметрических методов, выполнен метод множественной пошаговой регрессии для построения математической модели прогнозирования риска развития рецидива атопического дерматита.

Результаты исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам, условия постановки эксперимента и выбранные методы исследования в достаточной степени корректны, достоверность полученных данных подтверждена статистически и не вызывает никаких сомнений. Сформулированные автором выводы и заключения обоснованы.

По материалам диссертации 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, 4 из которых находятся в международных базах цитирования, 3 статьи опубликованы в иностранных журналах (Scopus Q2), оформлены 3 патента на изобретения.

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

Научная новизна исследования

Научная новизна не вызывает сомнений. Автор впервые показал, что при атопическом дерматите концентрация аутоантител класса IgG к эластину, коллагену I и III типов выше в системном кровотоке, чем в кожном экссудате. Впервые определен иммунофенотип лимфоцитов в кожном экссудате. Показано, что аутоантитела к эластину, выделенные из иммунных комплексов больных, способны активировать субпопуляции лимфоцитов доноров.

На основе полученных данных впервые расширены представления о роли хемокинов MCP-1/CCL2, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10. В то же время, Кибалина И.В. продемонстрировала, что причиной рецидива атопического дерматита является изменение уровня экспрессии TLR-4_Aktiv (CD14+CD284+HLADR+) рецепторов моноцитов и концентрации хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови.

Автором доказано, что концентрация исследуемых хемокинов в сыворотке крови и кожном экссудате имеет значительные отличия. Так, уровень хемокина IP-10/CXCL10 при распространенном патологическом процессе в 16,7 раз у подростков и в 37 раз у взрослых больше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. Кроме этого представлена разнонаправленная динамика хемокинов Eotaxin/CCL11, MIP-1 α /CCL3, MIP-3 α /CCL20, ENA-78/CXCL5, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIP1 β /CCL4 и однонаправленная динамика IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9, GRO α /CXCL1, IL-8/CXCL8.

Диссертантом, согласно поставленной цели, впервые представлена концепция аутоиммунного патогенеза атопического дерматита, построенная на собственных данных с учетом динамики показателей. Наиболее важными, согласно полученным данным, являются аутоантитела класса IgG к эластину, коллагену I и III типов, субпопуляции лимфоцитов (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, что расширяет представление о механизме развития заболевания.

Диссертант впервые указала, что в формировании патологического кожного очага участвуют внеклеточные нейтрофильные ловушки, которые не только элиминируют триггерные факторы, но и формируют порочный круг в патогенезе хронизации атопического дерматита.

В диссертационной работе И.В. Кибалина демонстрирует хорошее знание состояния вопроса, использует современную литературу для обсуждения полученных результатов.

Содержание и структура диссертации

Диссертационная работа Кибалиной И.В. оформлена в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, который включает 466 источников. Общий объем диссертации содержит 292 страницы, 36 таблиц и 74 рисунка.

Введение написано согласно требованиям и содержит все необходимые разделы. Автор обосновывает актуальность исследования, раскрывает степень разработанности данной проблемы и четко формулирует цель и задачи исследования.

Литературный обзор представлен полно с охватом современных аспектов проблематики, различных суждений и точек зрения, касающихся патогенеза атопического дерматита. Автором выделены нерешенные проблемы, из чего следует поставленная в исследовании цель.

В главе «Материал и методы исследования» подробно представлены описания применяемых методов, дизайн исследования, характеристика групп, критерии включения и исключения, статистическая обработка. Есть указание на одобрение исследования Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России.

В главах 3, 4 и 5 приводятся результаты собственных исследований, где автор описывает полученные результаты исследования и проводит сравнение динамики изучаемых показателей между сывороткой крови и кожным экссудатом, группами подростков и взрослых с ограниченным и распространенным атопическим дерматитом, между стадией обострения и ремиссии. По результатам регрессионного анализа выделены предикторы обострения атопического дерматита, построена математическая модель прогнозирования риска развития рецидива атопического дерматита.

Глава «Обсуждение полученных данных» представляет последовательный анализ полученных данных и сопоставление с результатами проведенных ранее исследований других авторов и данными литературы.

Десять выводов отражают основные результаты диссертационного исследования. В целом, они объективны, соответствуют поставленным задачам,

отражают суть и результаты работы, подтверждаются представленными фактическими данными. Практические рекомендации носят клипико-лабораторную направленность.

Содержание автореферата в полном объеме соответствует диссертации и отвечает требованиям ВАК Минобрнауки России по оформлению.

Научная и практическая значимость полученных результатов исследования

Автором представлены новые данные о роли аутоантител к эластину и коллагену I и III типов, хемокинов (MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11, TARC/CCL17, MIP-3 α /CCL20, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11), внеклеточных нейтрофильных ловушек, субпопуляций лимфоцитов в механизме инициирования и прогрессирования заболевания.

Диссертантом показано, что аутоантитела к эластину изменяют фенотип и функциональную активность иммунокомпетентных клеток доноров.

Автором установлены корреляционные взаимосвязи между изученными показателями в клинических группах разных возрастных категорий и клинических форм атопического дерматита в период обострения и ремиссии. Рассмотрены новые аспекты аутореактивности и хронизации заболевания.

Теоретической новизной являются данные фундаментального характера о патогенезе атопического дерматита, о механизмах хронизации заболевания, основанных на перманентном синтезе аутоантител к эластину и коллагену.

Автором разработаны 3 патента на изобретения и построена математическая модель прогнозирования риска развития рецидива атопического дерматита.

Полученные результаты значительно расширяют существующие представления о механизме возникновения и развития атопического дерматита и могут служить теоретической базой для внесения дополнений в алгоритм диагностики атопического дерматита, что позволит выявлять заболевание на ранних этапах его развития.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации не имею. Наряду с положительной оценкой диссертации возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Вопрос по методологии. Почему при изучении динамики маркеров не оценивали их уровень в экссудате в период ремиссии; правомерно ли при отсутствии данного параметра делать выводы об изменении уровня маркеров в экссудате при разрешении симптомов заболевания?

2. Одна из существующих моделей патогенеза атопического дерматита базируется на том, что дефекты кожного барьера приводят к проникновению аллергенов и воспалению за счет гиперактивного Th2-ответа при острых поражениях и Th1-ответа при хронических поражениях. Также исследования последних лет выявляют в клеточных популяциях кожи пациентов с атопическим дерматитом коэкспрессию различных транскриптов цитокинов, характерных для иммунного ответа третьего и четвертого типов. Позволяет ли выполненное исследование уточнить вклад различных иммунных осей в развитие и фенотип заболевания.

Заключение

Диссертация Кибалиной Ирины Владимировны «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая обеспечивает решение актуальной научной проблемы диагностики, эффективного лечения и профилактики атопического дерматита посредством разработки положений о закономерностях иммунологических аспектов патогенеза данного заболевания. Решение проблемы имеет первостепенное значение как для специальности патологическая физиология, так и медицины в целом.

Диссертационная работа И.В. Кибалиной соответствует пунктам паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки):

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»;

3. «Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов»;

6. «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни».

Резюмируя вышеизложенное, считаю, что диссертационное исследование Ирины Владимировны Кибалиной «Эфферентные звенья аутоиммунного патогенеза атопического дерматита», по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским

диссертациям, а соискатель достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Елена Владимировна Удут
доктор медицинских наук, профессор РАН,
заведующий центральной
научно-исследовательской лабораторией,
профессор кафедры патологической
физиологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Сибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2
Номер телефона: 8-905-991-4000
Адрес электронной почты: udut.ev@ssmu.ru

Данные о докторе медицинских наук, профессоре РАН Удут Елене Владимировне заверяю:



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь
М.В. Терехова М.В. Терехова
12 *август* 2023