

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кохан Музы Михайловны на диссертационную работу Воронцовой Анастасии Александровны на тему: «Фототерапия больных ранними стадиями грибовидного микоза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационного исследования

Вопрос стандартизации режимов фототерапии в лечении больных грибовидным микозом является актуальной повесткой для российской и зарубежной дерматовенерологии. Фототерапия в лечении грибовидного микоза используется с 90-х годов, однако, исходя из имеющихся публикаций, режимы назначения ультрафиолетового облучения разнятся, что во многом обусловлено опытом отдельных специалистов или устоявшейся практикой медицинской организации. Учитывая данный факт, а также орфанность патологии, разнородность результатов ретроспективных исследований, попытки систематизировать данные по эффективности и безопасности применения фототерапии не позволили определить оптимальные режимы назначения фототерапии. Все это повышает значимость и актуальность диссертационной работы Воронцовой А.А., в которой проводилось проспективное исследование с применением стандартизированных режимов назначения методов фототерапии на достаточной выборке пациентов с грибовидным микозом на ранних стадиях развития заболевания.

Проведенные в работе фундаментальные исследования так же не менее актуальны. Известно, что фототерапия обладает иммуносупрессивным и антипролиферативным эффектом, что объясняет результативность лечения как целого ряда хронических дерматозов так и грибовидного микоза. Однако механизмы реализации положительного эффекта при злокачественных лимфопролиферативных процессах на молекулярном уровне изучены недостаточно. Небольшое число исследований патогенеза грибовидного микоза направленное на изучение молекулярных изменений в патологическом субстрате под воздействием ультрафиолетового облучения затрагивали отдельные молекулярные показатели (IL9, STAT3, Bcl-2). В представленной работе диссертантом проведено изучение в очагах поражения больных грибовидным микозом динамики изменения широкой панели цитокинов, поверхностных маркеров Т-клеток, экспрессии многочисленных белков

сигнальной системы JAK/STATs и факторов транскрипции под влиянием ПУВА-терапии и УФВ-311.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Высокая обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается хорошо выстроенной методологией проведения диссертационного исследования, достаточной выборкой для реализации цели исследования с учетом орфанности патологии, использованием методов объективизированной клинической оценки и современных критериев оценки ответа на терапию, применяемых для Т-клеточных лимфом кожи и высокий научно-технический уровень лабораторных, патоморфологических и генетических исследований.

Цель и задачи исследования сформулирована четко; выводы и практические рекомендации логично проистекают из полученных результатов и соответствуют цели.

Достоверность полученных результатов и новизна исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным числом наблюдений, применением специализированных методов оценки тяжести клинических проявлений и эффективности терапии при грибовидном микозе; молекулярно-генетические исследования проведены на высоком уровне с использованием современных методик и лабораторного оборудования (мультиплексный иммунологический анализ на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США); ПЦР в реальном времени; аппарат для автоматического иммуногистохимического окрашивания срезов (Bond Max Leica Microsystems GmbH, Germany)); применением современных методов статистического анализа - программного пакета RStatistical и языка программирования R.

Выполненная диссертантом Воронцовой А.А. оригинальная работа совмещает актуальные фундаментальные и практические направления. Впервые одномоментно проведена оценка изменений широкой панели молекулярных показателей, которые отражают основные пути развития патологического процесса при грибовидном микозе. Продемонстрировано, что под влиянием фототерапии происходят значимые изменения в морфологической картине (уменьшение выраженности дермального инфильтрата и эпидермотропизма), снижение пролиферативной активности клеток, за счет снижения экспрессии маркера пролиферации Ki67. Установлено избирательное действие УФВ-311 на клетки, экспрессирующие

маркер MUM1, посредством которого вероятно реализуется антипролиферативный эффект, учитывая обнаруженную связь экспрессии эпидермальными Т-клетками MUM1 с выраженностью дермального инфильтрата. Диссертантом выявлено, что ПУВА-терапия оказывает более выраженное воздействие на цитокиновый профиль и экспрессию белков системы JAK/STATs; обнаружено увеличение в очагах поражения концентрации IFN γ и IL10, повышение экспрессии мРНК *IL17F*, *IL22*, *JAK1*, *GATA3* и снижение экспрессии мРНК *JAK3*, *STAT1*, *NFKB1*, *FOXP3*. Таким образом, диссертантом получены новые фундаментальные данные об изменениях в иммунологических процессах, протекающих в очагах поражения больных грибовидным микозом под влиянием фототерапии, которые расширяют наше понимание пато- и саногенеза и могут стать фундаментом для дальнейших исследований.

Таким образом, полученные диссертантом новые научные данные позволили лучше понять влияние ультрафиолетового излучения разной длины волны на состав пролиферирующих клеток, профиль экспрессируемых цитокинов и белков сигнальных путей.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение для дерматовенерологии. Полученные данные сравнительной эффективности применения методов фототерапии у больных ранними стадиями грибовидного микоза показали, что применение УФВ-311 в оптимизированном режиме не уступает в своей эффективности ПУВА-терапии на выборке пациентов изначально сопоставимых по тяжести клинических проявлений. Выраженность и число нежелательных явлений у пациентов, получавших УФВ-311 уступало зарегистрированным нежелательным явлениям в группе ПУВА-терапии. Таким образом, диссертантом доказано, что применение УФВ-311 в режиме 4 раза в неделю, с повышением последующих разовых доз (каждую 1-2 процедуры) на 0,1 Дж/см², продолжительностью не менее 35 процедур может с успехом применяться у пациентов как с пятнистыми, так и с инфильтративно-бляшечными очагами и обладает лучшей переносимостью.

Результаты диссертационной работы Воронцовой А.А. реализованы в практической работе отделения физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, в клиническую практику ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» и ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения

Республики Татарстан имени профессора А.Г.Ге»; внедрены в образовательные программы при подготовке врачей-ординаторов по специальности «дерматовенерология» на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и ФГБОУ ВО "Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на профильных российских научных конференциях и конгрессах.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Воронцовой А.А. соответствует паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология

Полнота изложения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, 10 из которых в журналах, индексируемых в Web of Science и SCOPUS, 2 из них - в издании, входящем в первый квартиль (Q1).

Структура и содержание диссертации

Диссертация Воронцовой Анастасии Александровны изложена на 131 странице машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам исследования, результатам собственных исследований, заключению, выводам, практическим рекомендациям и списку литературы. Список литературы содержит 11 российских и 155 зарубежных источников; работа проиллюстрирована 24 рисунками и 31 таблицами.

Введение содержит стандартные разделы, отражающие актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы, ёмко представлены научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту; представлены сведения об апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В главе «Обзор литературы», основываясь на проанализированных литературных источниках диссертантом акцентирована проблема стандартизации режимов назначения методов фототерапии для лечения больных ранними стадиями грибовидного микоза, а также продемонстрировано отсутствие фундаментального понимания механизмов действия фототерапии при Т-клеточных лимфомах кожи.

В главе «Материалы и методы исследования» содержится описание групп пациентов, применяемых методов клинической оценки тяжести больных грибковидным микозом; критерии оценки эффективности терапии и режимы терапии. Подробно описаны методики проведения лабораторных исследований, обработка и представление полученных данных. Отражены используемые методы статистической обработки результатов проведенных исследований.

Глава «Результаты исследования» включает пять разделов, соответствующих поставленным задачам.

В первом разделе изложены результаты оценки эффективности и безопасности ПУВА-терапии и УФВ-311, приведен сравнительный анализ их эффективности, который показал сопоставимые результаты.

Второй раздел результатов содержит анализ определения концентрации в очагах поражения интерлейкинов до и после фототерапии. Статистически значимо изменялись концентрации цитокинов только в группе ПУВА-терапии - повышение уровня IL10 и IFN γ . Описанные изменения в корреляционных взаимосвязях между цитокинами.

Третий раздел результатов посвящен обнаруженным изменениям в морфологической картине и в экспрессируемом профиле поверхностных маркеров Т-клетками под влиянием фототерапии. Диссертантом доказано статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности дермального инфильтрата и эпидермотропизма Т-клеток, а также дермальных лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3, Jak3, Ki67 и эпидермальных лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD30 и Jak3. Установлено избирательное воздействие УФВ-311 на экспрессию клеткам маркера MUM1.

В четвертом разделе результатов собственных исследования описаны изменения в экспрессии мРНК генов белков сигнальных систем и цитокинов, а также выявленные корреляции между экспрессией мРНК исследуемых генов.

Пятый раздел отражает результаты анализа взаимосвязей между эффективностью терапии, выраженной в динамике клинических индексов, и молекулярно-генетическими изменениями. Диссертантом выявлены потенциальные молекулярно-биологических маркеры эффективности фототерапии: повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК IL17A, поверхностных маркеров CD2_d, CD25_{eri} и CD2_{eri}.

В заключении подведены итоги всех этапов диссертационного исследования, представлено обсуждение и сопоставления с данными литературы и приведены рассуждения автора.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, отражают суть проведенной работы. Обоснованность научных положений, выносимым на защиту, новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Принципиальных недостатков, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертации, нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и оформлен в соответствии с установленными требованиями ГОСТа.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных недостатков замечаний, которые могли бы повлиять на положительную оценку диссертации, нет. В тексте диссертации имеются единичные опечатки, ошибки пунктуации, а имеющиеся недостатки носят стилистический характер и не влияют на общее восприятие работы, ее научную и практическую значимость.

При знакомстве с диссертационной работой у оппонента возникли вопросы:

- Учитывая изученные диссертантом у больных грибовидным микозом субпопуляционного состава эпидермальных и дермальных лимфоцитов, профиль экспрессируемых цитокинов и белков сигнальных путей, изложите Ваш взгляд на механизм значимого снижения выраженности зуда у больных после проведения курса фототерапии.

- Уточните Ваше видение возможности внедрения доказательно эффективной и безопасной методики УФВ-311 фототерапии в широкую клиническую практику в территориях Российской Федерации

Заключение

Таким образом, диссертация Воронцовой Анастасии Александровны на тему: «Фототерапия больных ранними стадиями грибовидного микоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи – оптимизирован режим применения УФВ-311 для

лечения больных ранними стадиями грибовидного микоза, и дано патогенетическое обоснование эффективности фототерапии.

Актуальность, новизна и практическая значимость диссертационной работы Воронцовой Анастасии Александровны полностью соответствуют требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. От 18.03.2023 №415), а диссертант, Воронцова А.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
Заведующий научным клиническим отделом дерматологии
Государственного бюджетного учреждения Свердловской области
«Уральский научно-исследовательский институт
дерматовенерологии и иммунопатологии»

«12» ноября 2025 г.



Кохан Муза Михайловна

Подпись д.м.н., профессора Кохан Музы Михайловны заверяю:

Начальник отдела кадров
ГБУ Свердловской области «Уральский
научно-исследовательский институт дерматовенерологии
и иммунопатологии»

«12» ноября 2025 г.



Петрунина Л.С.

Адрес организации: 620076, Российская Федерация,
г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Тел: +7 (343) 218-95-70

E-mail: mkokhan@yandex.ru

Сайт организации: <https://www.urniidvi.ru/>