

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

по научно-технологическому
развитию

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Доктор фармацевтических наук,
Профессор Тарасов В.В.



2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Воронцовой Анастасии Александровны на тему: «Фототерапия больных ранними стадиями грибовидного микоза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационного исследования

Терапия ранних стадий грибовидного микоза является одной из важных проблем современного здравоохранения. Применяемые методы фототерапии продемонстрировали эффективность, однако, описанные в публикациях режимы назначения фототерапии варьируют, что создает определенные трудности в систематизации ретроспективных данных и не позволяют в настоящее время определить оптимальный по эффективности и безопасности режим проведения ультрафиолетовой терапии и ее продолжительность.

Диссертационная работа Воронцовой Анастасии Александровны посвящена важному вопросу - оптимизации метода УФВ-311 в лечении больных грибовидным микозом на ранних стадиях. Актуальность проведенного диссертантом проспективного исследования с оценкой эффективности оптимизированного метода УФВ-311 в сравнении с ПУВА-терапией на сопоставимой по степени тяжести выборке пациентов с грибовидным микозом не вызывает сомнения.

Известно, что фототерапия обладает иммуносупрессивным и антипролиферативным свойствами, вместе с тем, механизмы реализации

терапевтического эффекта ультрафиолетового излучения разной длины волны при грибковидном микозе изучены недостаточно. В связи с чем, проведенное Воронцовой А.А. исследование влияния ультрафиолетового облучения на широкий ряд молекулярно-генетических показателей, включающий цитокины, экспрессию мРНК цитокинов, белков сигнальных систем и факторов транскрипции, а также клеточный состав инфильтрата в очагах поражения является актуальным и позволяет получить новые научные данные о патогенетическом действии фототерапии при грибковидном микозе.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты диссертационного исследования имеют важную практическую ценность и научную значимость.

Основные положения диссертационной работы внедрены в практическую работу 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»; внесены в образовательные программы кафедр дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ. Результаты работы доложены и обсуждены на более 10 научных конференциях.

Диссертантом доказано, что назначение УФВ-311 в оптимизированном 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 с ранними стадиями грибковидного микоза не только с пятнистыми, но и с инфильтративно-бляшечными очагами, обладает сопоставимой эффективностью с ПУВА-терапией и лучшей переносимостью. Молекулярно-генетические исследования позволили выявить маркеры (концентрация IFN- γ , экспрессия мРНК *IL17A*, экспрессия поверхностных маркеров CD2_d, CD25_{epi}, CD2_{epi}), повышение которых в очагах поражения потенциально связано с более выраженным ответом на ультрафиолетовую терапию.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом Воронцовой А.А. выполнена оригинальная работа, где впервые проведена оценка динамики большого числа молекулярных показателей, участвующих в патогенезе грибovidного микоза на разных уровнях под влиянием фототерапии. Результаты исследования демонстрируют значимые изменения экспрессии поверхностных маркеров Т-лимфоцитов, которые указывают на перемены в клеточном составе инфильтрата и снижение пролиферативной активности клеток в ответ на ультрафиолетовое облучение. Выявлено, что воздействие ПУВА-терапии и УФВ-311 на экспрессию поверхностных маркеров в целом схоже, однако найдено отличие для УФВ-311. Установлено, что УФВ-311 обладает избирательным подавляющим действием на экспрессию маркера MUM1, выраженность экспрессии которого связана с выраженностью инфильтрации. Данный факт может объяснять положительный эффект метода УФВ-311, обладающего более поверхностным действием, на инфильтрированные бляшки у больных грибovidным микозом. Значимое влияние на изучаемые показатели концентрации цитокинов и экспрессии мРНК генов цитокинов, белков сигнальных путей и факторов транскрипции оказывала ПУВА-терапия – в очагах поражения повышалась концентрация IFN γ и IL10, увеличивалась экспрессия мРНК *IL17F*, *IL22*, *JAK1*, *GATA3* и снижалась экспрессия мРНК *JAK3*, *STAT1*, *NFKB1*, *FOXP3*.

Таким образом, новизна результатов диссертационного исследования и их научная значимость не вызывает сомнения, а сформулированные диссертантом выводы и рекомендации логично проистекают из полученных данных.

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

Обоснованием достоверности полученных диссертантом результатов и сформулированных выводов служит хорошо выстроенная методология работы, отвечающая цели и задачам исследования; достаточное число клинических наблюдений и проведение лабораторных исследований на высоком научно-техническом уровне. Для анализа полученных данных диссертантом применялись современные методы статистической обработки, включающие в том числе корреляционный анализ и использование языка программирования R.

Обоснованность цели исследования подтверждена подробным анализом современной отечественной и зарубежной литературы, который подробно изложен диссертантом в главе «обзор литературы». В соответствии с целью исследования диссертантом четко и логично сформулированы задачи

исследования. В своей работе Воронцова А.А. использовала специфические индексы оценки тяжести кожных поражений, которые применяются при Т-клеточных лимфомах кожи – модифицированная шкала оценки тяжести mSWAT и индекс оценки площади поражения BSA. Для оценки эффективности проведенной терапии автором учитывались не только изменения клинических индексов, но также критерии ответа на терапию, принятые международными обществами по изучению кожных лимфом, отраженные в российских клинических рекомендациях. Повышает достоверность полученных результатов оценки эффективности методов фототерапии – изначальная сопоставимость тяжести клинических проявлений у пациентов с грибовидным микозом между группами.

Следовательно, примененные диссертантом современные методы клинической оценки, учитывающие специфику заболевания, методы лабораторных научных исследований, соответствующие поставленным задачам, а также детальный статистический анализ полученных данных, делают полученные результаты достоверными, а сформулированные на их основе выводы и рекомендации обоснованными.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие на всех этапах работы. Диссертантом проведен анализ современных литературных данных по теме диссертационного исследования и написан «Обзор литературы». Воронцовой А.А. сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн и методология проведения работы, проведен сбор, обработка и анализ материала, написаны главы с результатами собственных исследований. Диссертантом самостоятельно сформулированы и аргументированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, которые отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Разработаны и приняты меры по внедрению результатов научного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Сформулированные Воронцовой А.А. рекомендации по применению оптимизированного режима УФВ-311 могут быть с успехом использованы в клинической практике для терапии пациентов с ранними стадиями грибовидного микоза с пятнистыми и инфильтративно-бляшечными очагами. Данные рекомендации внедрены в практическую работу 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».

С учетом обоснованности и достоверности полученных результатов эффективности оптимизированного режима УФВ-311, рекомендуемый диссертантом режим проведения УФВ-311 может быть предложен для актуализации действующих клинических рекомендаций «Грибовидный микоз» в части лечения.

Тема диссертационного исследования Воронцовой А.А. соответствует «Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года (утв. Указом Президента Российской Федерации от 06 июня 2019 года №254), в том числе в части совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с неинфекционными заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем (пункт 27.1).

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация Воронцовой Анастасии Александровны соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Работа изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 11 российских и 155 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 24 рисунками и 31 таблицами.

Введение содержит традиционные разделы, содержащие актуальность исследования, поставленные цель и задачи работы, определение научной новизны, и практической значимости, изложение основных положений, выносимых на защиту; сведения об апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен аналитический обзор современных литературных данных отечественных и зарубежных авторов, отражающий патогенез грибовидного микоза, его клинические особенности, диагностику и тактику ведения пациентов с ранними стадиями; определена проблема стандартизации режимов назначения методов фототерапии для лечения больных ранними стадиями грибовидного микоза и отсутствие детального понимания механизмов действия фототерапии в отношении грибовидного микоза.

Во второй главе представлено подробное описание протоколов проведения клинических и лабораторных методов исследования. Описаны методы клинической оценки тяжести больных грибвидным микозом, используемые критерии оценки эффективности терапии и применяемые режимы ПУВА-терапии и УФВ-311. Дано развернутое описание проведения лабораторных исследований, обработка и представление полученных данных и указаны используемые методы статистической обработки полученных данных.

Третья глава «Результаты исследования» в соответствии с поставленными задачами содержит пять разделов, где приведено описание пациентов, включенных в исследование, представлены результаты оценки эффективности и безопасности проведенной терапии в каждой группе и дан сравнительный анализ эффективности и безопасности УФВ-311 и ПУВА-терапии; содержит анализ определения концентрации в очагах поражения интерлейкинов, изменений в морфологической картине и экспрессируемом профиле поверхностных маркеров Т-клеток, а также в экспрессии мРНК генов белков сигнальных систем и цитокинов под влиянием примененных методов фототерапии. Диссертантом описаны потенциальные молекулярно-биологических маркеры эффективности фототерапии.

В заключении приведено обобщение полученных результатов проведенных исследований, итоги работы проанализированы с учетом литературных данных и содержат собственные рассуждения автора.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные Воронцовой А.А., отражают суть работы, соответствуют поставленным задачам и логично проистекают из полученных результатов. Обоснованность основных положений, выносимых на защиту, и научно-практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации и оформлен в соответствии с ГОСТ.

Результаты диссертационной работы отражены в 11 печатных работах в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук; из них 10 статей в изданиях, индексируемых в Web of Science и SCOPUS, 2 из них - в издании, входящем в первый квартиль (Q1).

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Воронцовой А. А. нет. В тексте диссертации имеются опечатки и стилистические

неточности, не влияющие на общее впечатление от работы. Диссертация Воронцовой А.А. заслуживает положительной оценки.

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 научной задачи – оптимизирован режим применения УФВ-311 для лечения больных ранними стадиями грибовидного микоза; дано патогенетическое обоснование эффективности методов фототерапии.

По своей актуальности, научно-практической значимости и высокому методологическому уровню выполненных исследований диссертационная работа Воронцовой Анастасии Александровны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. От 18.03.2023 №415), а ее автор, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 7 от 11 ноября 2025 года)

Заведующий кафедрой
кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) Института клинической медицины им.
Н.В. Склифосовского
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



Олисова О.Ю.



Сведения о ведущей организации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2. Телефон: +7 (499) 248-05-53; e-mail: rektorat@sechenov.ru; сайт организации: <https://sechenov.ru>