

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Белоусовой Ирины Эдуардовны 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

Диссертационная работа Воронцовой А.А. посвящена актуальному вопросу оптимизации и стандартизации режимов фототерапии в лечении больных грибовидным микозом. Несмотря на то, что методы фототерапии применяются в лечении ранних стадий грибовидного микоза с 90-х годов прошлого столетия, в клинических рекомендациях до сих пор отсутствует указание оптимального режима назначения ультрафиолетового излучения. Имеющиеся данные об эффективности применения методов фототерапии у больных грибовидным микозом основываются преимущественно на публикации результатов ретроспективного анализа эффективности применения ультрафиолетового облучения или описания одного или серии клинических случаев, что затрудняет объединение и оценку однородных данных с целью определения оптимальных режимов дозирования облучения и продолжительности лечения. В связи с этим актуальность проведенного диссертантом проспективного исследования эффективности и безопасности применения ПУВА-терапии и УФВ-311 у больных грибовидным микозом, с использованием стандартизированных режимов несомненна.

Не менее актуальным является вопрос изучения влияния ультрафиолетового облучения различной длины волны на патологический субстрат грибовидного микоза. Имеется ограниченное число исследований, посвященных изучению динамики молекулярно-биологических факторов, участвующих в патогенезе злокачественной лимфопролиферации при

грибовидном микозе, под влиянием фототерапии. В связи с этим результаты проведенных диссертантом фундаментальных исследований позволили глубже понять молекулярно-генетические механизмы развития положительного эффекта от применения различных методов фототерапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, высока и подтверждается четко и логично сформулированным планом исследования, репрезентативной выборкой и применением современных методов статистического анализа и обработки информации.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале с использованием стандартизированных методов оценки эффективности терапии; в исследование вошло 30 пациентов с грибовидным микозом на ранних стадиях, которые были поделены на 2 группы терапии по 15 пациентов. Важно, что группы были сопоставимы по исходным клиническим параметрам оценки степени тяжести заболевания, что повышает клиническую значимость полученных результатов. Высокий методологический уровень диссертационной работы Воронцовой А.А. подтверждается использованием современных лабораторных методов исследований и лабораторного оборудования: (для определения концентрации цитокинов в коже использовался мультиплексный иммунологический анализ на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США); исследование экспрессии мРНК генов цитокинов, внутриклеточных сигнальных путей и факторов транскрипции в биоптатах кожи проводилось при помощи ПЦР в реальном времени; исследование экспрессии поверхностных маркеров Т-клеток проводилось на аппарате для автоматического иммуногистохимического окрашивания срезов (Bond Max Leica Microsystems GmbH, Germany), что ставит данное исследование в один ряд с передовыми исследованиями в области изучения патогенеза Т-клеточных лимфом.

Таким образом, выводы и практические рекомендации имеют надежное обоснование, хорошо аргументированы, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоверность, новизна исследования и полученные результаты не вызывают сомнений. Диссертантом выполнена оригинальная работа, сочетающая в себе фундаментальные и практические аспекты. Проведен тщательный анализ полученных результатов на каждом этапе исследования с применением современных статистических методов обработки данных (пакет RStatistical и язык программирования R), что говорит о достоверности полученных результатов.

Впервые проведено комплексное изучение динамики широкой панели молекулярно-генетических маркеров, вовлеченных в основные звенья патогенеза заболевания, под влиянием ультрафиолетового облучения. Полученные результаты показали, что фототерапия сопровождается значимыми изменениями не только в клеточном составе инфильтрата, выраженности инфильтрации и эпидермотропизма, но также в концентрации цитокинов и экспрессии мРНК *JAK/STAT* и цитокинов. Таким образом, диссертантом получен ряд новых научных данных, а именно: выявлено патогенетическое влияние ПУВА-терапии в сторону увеличения уровня IFN γ и IL10, повышение экспрессии мРНК IL17F, IL22, JAK1, GATA3 и снижение экспрессии мРНК JAK3, STAT1, NFkB1, FOXP3. Обращает на себя внимание избирательное подавляющее воздействие УФВ-311 на пул клеток, экспрессирующих маркер MUM1, который по данным диссертанта потенциально связан с выраженностью дермального инфильтрата; что объясняет сформулированную рекомендацию использования метода УФВ-311 в лечении больных грибовидным микозом не только с пятнистыми, но и с инфильтративно-бляшечными очагами.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты диссертационного исследования Воронцовой А.А. содержат ценность как для науки, так и для практического здравоохранения. Диссертантом доказано, что эффективность и безопасность оптимизированного режима УФВ-311 не уступает ПУВА-терапии и может быть использован у пациентов с грибовидным микозом как с пятнистыми, так и с инфильтративно-бляшечными очагами, что несомненно несет практическую значимость и способствует улучшению качества оказания специализированной медицинской помощи больным ранними стадиями грибовидного микоза.

Результаты 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 соответствующие разделы образовательной 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 работы доложены и обсуждены на 11 научных конференциях и конгрессах.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа и положения, выносимые на защиту, соответствуют паспорту научной 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 в 11 научных работах, в том числе 10 из них в журналах, индексируемых в Web of Science и SCOPUS, 2 из них - в издании, входящем в первый квартиль (Q1).

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация Воронцовой А.А. представляет собой завершенный научный труд, построенный по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам исследования, результатам собственных исследований, заключению, выводам, практическим результатам и списку литературы. Диссертация изложена на 131 страницах печатного текста. Список литературы содержит 166 источников, в том числе 11 российских и 155 зарубежных. Текст иллюстрирован 24 рисунками и 31 таблицами.

Во «Введении» отражена актуальность темы и аргументировано представлено обоснование проведения диссертационного исследования; четко сформулированы цель и задачи работы, представлена научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» содержит аналитический обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов разных лет, который позволил автору осветить как общие сведения, касающиеся изучаемой патологии, так и показать актуальность и интерес к проблеме стандартизации методов фототерапии не только в нашей стране, но и зарубежом. Обзор публикаций, посвященный фундаментальным исследованиям по теме диссертационной работы, продемонстрировал ограниченность данных о молекулярно-генетических механизмах реализации положительного эффекта фототерапии и ее влиянии на течение грибвидного микоза.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны характеристики пациентов, включенных в группы исследования, применяемые методы клинической оценки тяжести у больных грибвидным микозом; описана методология и критерии оценки эффективности терапии. В разделах, посвященных примененным лабораторным методам исследования,

приведено развернутое описание протоколов исследования, обработка и представление полученных данных. Описаны применяемые методы статистической обработки полученных результатов.

Глава «Результаты исследования» включает пять разделов.

В первом разделе представлена характеристика включенных в исследование больных ранними стадиями грибовидного микоза. Диссертантом подробно и поэтапно изложены результаты оценки эффективности проведенной терапии в каждой группе и затем дан сравнительный анализ эффективности между группами лечения, который показал сопоставимые результаты эффективности при применении УФВ-311 в оптимизированном режиме и ПУВА-терапии. Описаны результаты оценки безопасности применяемых методов терапии, продемонстрировавшие лучшую переносимость лечения в группе УФВ-311, в сравнении с ПУВА-терапией, где двум пациентам потребовалось прекращение лечения в виду развития фототоксических реакций.

Во втором разделе приведены результаты определения концентрации в очагах поражения широкой панели интерлейкинов до и после проведенного лечения. Результаты продемонстрировали наличие разницы в концентрации исследуемых цитокинов между очагом поражения при грибовидном микозе, где достоверно ($p < 0,05$) уровень IL4 и TNF- α был выше, и здоровым контролем. Изложенные результаты исследования демонстрируют, что статистически значимо изменялись концентрации цитокинов только под влиянием ПУВА-терапии; отмечено повышение уровня IL10 и IFN γ . Также обращают на себя внимание описанные изменения в корреляционных взаимосвязях между цитокинами, свидетельствующие о происходящем реверсировании иммунологических процессов, фундаментальный смысл которых еще предстоит изучить.

В третьем разделе описаны результаты оценки изменений в морфологической картине на фоне проводимого ультрафиолетового излучения, а также изменения профиля экспрессии поверхностных маркеров

Т-клетками. Полученные данные свидетельствуют о том, что оба метода фототерапии статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшают густоту дермального инфильтрата и выраженность эпидермотропизма в очагах поражения. Описаны и наглядно продемонстрированы изменения в экспрессии Т-клетками поверхностных маркеров: оба спектра ультрафиолетовой терапии статистически значимо снижали пул дермальных Т-клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD3, Jak3, Ki67 и эпидермальных Т-клеток, экспрессирующих маркеры CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD30 и Jak3. Особый акцент был сделан на различии влияния ПУВА-терапии и УФВ-311; обнаружено избирательное воздействие УФВ-311 на экспрессию клеткам маркера MUM1.

В четвертом разделе отражены результаты исследования экспрессии мРНК генов белков сигнальных систем и цитокинов, которые свидетельствуют об однонаправленном изменении экспрессии изучаемых показателей под влиянием ПУВА-терапии и УФВ-311, однако статистически значимые различия были выявлены только в группе ПУВА-терапии - повышалась экспрессия мРНК IL17F, IL22, JAK1, GATA3 и снижалась экспрессия мРНК JAK3, STAT1, NFkB1, FOXP3. Как и в исследовании второго раздела, в данном исследовании также были выявлены множественные положительные корреляции между экспрессией мРНК исследуемых генов, что также представляет большой интерес для дальнейшего изучения.

В пятом разделе описаны результаты анализа взаимосвязей клинических показателей эффективности фототерапии с выявленными молекулярно-генетическими изменениями. Установлены потенциальные молекулярно-биологических маркеры эффективности фототерапии: повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК IL17A, поверхностных маркеров CD2_d, CD25_{eri} и CD2_{eri}.

В разделе «Заключение» диссертантом обобщены и систематизированы результаты всех этапов исследования, приведены детальные обсуждения с учетом литературных данных и собственных рассуждений. Выводы и

практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и основным научным положениям, выносимым на защиту, отражают новизну и практическую значимость.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает основное содержание работы, положения и выводы; оформлен в соответствии с установленными требованиями ГОСТа.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных недостатков, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертации, нет. Имеющиеся в тексте диссертации опечатки, ошибки пунктуации не влияют на общее впечатление от работы, ее научную и практическую значимость. В процессе оппонирования диссертационной работы возник следующий вопрос:

1. Вы рекомендуете проведение курса УФВ-311 в количестве не менее 35 сеансов. В случае проведения курса с меньшим количеством сеансов будет ли это влиять на дальнейшее течение и прогноз грибвидного микоза?

Заключение

Диссертационное исследование Воронцовой Анастасии Александровны на тему: «Фототерапия больных ранними стадиями грибвидного микоза», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – оптимизирован режим применения УФВ-311 для лечения больных ранними стадиями грибвидного микоза, который сопоставим по своей эффективности с ПУВА-терапией и может быть применен в лечении больных не только с пятнистыми, но и с инфильтративно-бляшечными очагами, а также получены новые фундаментальные сведения о

молекулярно-генетических изменениях, происходящих в очагах поражения при грибковидном микозе под влиянием различных спектров ультрафиолетового облучения, что полностью отвечает 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.

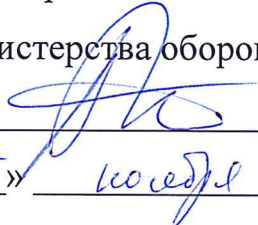
Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор

Профессор кафедры кожных и венерических болезней

Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

 Белоусова Ирена Эдуардовна

«05» ноября 2025 г.

Подпись профессора Белоусовой И.Э. заверяю:

Начальник отдела организации научной работы

и подготовки научно-педагогических кадров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

полковник медицинской службы

«__» 06.11.2025 2025 г.



 Овчинников Д.В.

Адрес организации: 194044, Санкт-Петербург,

улица Академика Лебедева, дом 6.

Тел.: 8 (812) 292-32-06,

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

Сайт организации: <https://www.vmeda.org>