

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

В. В. Тарасов

Псориаз представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся значительной клинической

гетерогенностью, высокой частотой коморбидных состояний и существенным влиянием на качество жизни пациентов. Особую медицинскую и социальную значимость имеют среднетяжелые и тяжелые формы заболевания, требующие назначения системной терапии. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов и низкомолекулярных таргетных средств принципиально изменило возможности лечения псориаза. Современный арсенал лекарственных средств позволяет воздействовать на различные звенья иммунопатогенеза заболевания, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 12/23, 17 и 23, а также внутриклеточные сигнальные пути. При этом расширение возможностей фармакотерапии одновременно поставило перед клиницистом новую задачу — выбор оптимального препарата для конкретного пациента. Несмотря на высокую эффективность современных методов лечения, продемонстрирована существенная индивидуальная вариабельность ответа на терапию: у части пациентов наблюдается первичная неэффективность терапии, у других — утрата достигнутого эффекта при длительном лечении. Различия в эффективности терапии могут быть обусловлены клинико-демографическими характеристиками пациента, коморбидными состояниями, особенностями иммунологического профиля заболевания, а также генетической вариабельностью. Вместе с тем надежные и валидированные критерии, позволяющие до начала лечения прогнозировать индивидуальную эффективность конкретного варианта таргетной терапии, до настоящего времени в клиническую практику не внедрены. В этой связи поиск клинических и молекулярно-биологических предикторов эффективности терапии, их интеграция и создание на моделях индивидуального прогнозирования ответа представляют собой одно из наиболее перспективных направлений современной дерматовенерологии и персонализированной медицины. Следует особо подчеркнуть, что актуальность представленной диссертационной работы определяется не только поиском отдельных биомаркеров, но и реализованной автором попыткой комплексной оценки различных уровней формирования

терапевтического ответа — от клинического фенотипа пациента до иммунологических, молекулярно-генетических характеристик и особенностей экспрессии генов в пораженной коже.

Таким образом, тема диссертационной работы Карамовой Арфени Эдуардовны является актуальной как с научной, так и с практической точки зрения, а поставленная научная проблема имеет существенное значение для дальнейшего развития персонализированных подходов к лечению больных среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Целью диссертационного исследования явилась разработка модели прогнозирования индивидуального ответа на терапию таргетными препаратами у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с использованием клинических, иммунологических и генетических предикторов. Для достижения поставленной цели автором последовательно решен комплекс взаимосвязанных задач, включавших оценку клинических параметров как возможных предикторов ответа на таргетную терапию, исследование сывороточного цитокинового профиля, изучение экспрессии генов цитокинов в очагах поражения кожи, анализ ассоциаций однонуклеотидных вариантов генома с эффективностью терапии и интеграцию полученных данных с использованием современных биоинформатических и статистических методов. Поставленные задачи логически соответствуют цели исследования и позволяют последовательно перейти от оценки отдельных факторов, потенциально определяющих эффективность лечения, к построению комплексной прогностической модели.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Карамовой А.Э. характеризуется существенной научной новизной. Впервые в рамках единого исследования у больных

среднетяжелым и тяжелым псориазом проведена комплексная оценка клинических характеристик, сывороточного цитокинового профиля, экспрессии генов цитокинов и факторов воспаления в пораженной коже и особенностей генетической вариабельности в зависимости от ответа на таргетную терапию. Важным результатом исследования является установление клинических факторов, ассоциированных с эффективностью лечения. Автором показано значение повышенного индекса массы тела, наличия артериальной гипертензии и отягощенного семейного анамнеза как факторов, связанных с недостаточной эффективностью терапии генно-инженерными биологическими препаратами. При использовании различных методов моделирования индекс массы тела продемонстрировал наиболее устойчивое прогностическое значение. Получены новые данные о взаимосвязи исходного цитокинового профиля крови с эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α . Установлена потенциальная прогностическая роль IL-20, VEGF, sCD40L, ICAM1 и IL-23. Показано, что исходная концентрация IL-20 у пациентов с высокой эффективностью лечения была выше по сравнению с больными с недостаточным ответом, а показатель VEGF продемонстрировал значимость при построении прогностических моделей. Значительный научный интерес представляют результаты исследования экспрессии генов в пораженной коже. Автором выявлены ассоциации исходной экспрессии *VEGF*, *IL17F*, *IL6*, *IL23* с последующим ответом на лечение.

Научная новизна работы заключается в том, что автором на наиболее крупной на сегодняшний день российской когорте (1026 больных псориазом и 9212 контролей) впервые проведён полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) генетических маркеров псориаза, псориатического артрита и ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт) и апремиластом. В работе подтверждена ведущая роль региона *HLA* (ген *HLA-C*, вариант rs12189871) как основного генетического фактора риска псориаза, что согласуется с данными мировой

литературы; при этом впервые проведено прямое сопоставление величины и направления генетических эффектов, полученных на российской выборке, с результатами крупного международного мета-анализа, показавшее совпадение направления эффектов у 69,8% общих вариантов. Диссертантом дополнительно охарактеризованы и уточнены на отечественной популяции локусы вне области *HLA* – *ZC3H8*, *PLCL2*, *POU5F1*, *SKIC2*, *TNXB*, *MUC22* и *HCP5*, из которых ассоциация *PLCL2* с В-клеточным звеном иммунитета расширяет существующие представления о патогенезе псориаза за пределы преимущественно Т-клеточной модели заболевания. Автором предварительно выявлена ассоциация ответа на терапию ингибиторами ФНО- α с генами рецепторного комплекса интерлейкина-18 (*IL18R1/IL18RAP*); поскольку соответствующие *p*-значения не прошли поправку на множественные сравнения, данный результат обоснованно расценивается автором как предварительный, требующий независимой валидации, однако представляет интерес ввиду известной роли ИЛ-18 в поддержании воспаления при псориазе. Также в работе выявлены номинальные ассоциации между псориатическим артритом и аллелями *HLA-A*03:01* и *HLA-DRB1*01:01* в российской когорте, а для апремиласта определены геномные регионы на хромосомах 2, 4, 5 и X, ассоциированные с эффективностью терапии, и подтверждена роль ранее известных иммунных генов (*IL1 β* , *IL13*, *IL23R*, *TNF α*)

Научная новизна работы в части моделирования генетического риска состоит в разработке и апробации двух самостоятельных инструментов оценки предрасположенности к псориазу. Во-первых, автором разработана и валидирована оригинальная полигенная шкала риска (PRS) на основе 136 генетических вариантов, обученная на данных собственного GWAS (выборка Genotek) и проверенная на выборке, не участвовавшей в обучении модели (96 клинически верифицированных пациентов ГНЦДК и 239 контролей). Показано дозозависимое увеличение риска псориаза по мере роста значений PRS в верхних децильных группах по сравнению с референтной группой. Автор корректно указывает, что, поскольку обучающая и часть контрольных

данных получены из единого источника (база Genotek), полученная оценка AUC может быть завышена, и рассматривает результат как предварительную внутреннюю валидацию; для клинического применения модели необходима её проверка на полностью независимой, внешней популяционной выборке. Во-вторых, в работе рассчитан глобальный полигенный риск (GRS) на основе ранее опубликованного алгоритма из 38 SNP (методика Kisiel и соавт., разработанная на польской популяции); данный алгоритм был протестирован путём сравнения значений GRS у пациентов с псориазом и в популяционной выборке россиян ($n = 15\,776$, база Genotek), что позволило оценить его переносимость на отечественную популяцию ($AUC = 0,6821$; 95% ДИ 0,5816-0,7837). Таким образом, новизна данного раздела работы заключается не в создании нового алгоритма, а в эмпирическом подтверждении применимости и достаточной точности внешнего GRS-инструмента именно для российских пациентов, что ранее не оценивалось.

Принципиальным результатом диссертационной работы является интеграция клинических, молекулярных и генетических характеристик в единую модель прогнозирования индивидуального ответа на лечение. В итоговую модель эффективности терапии ингибиторами ФНО- α вошли наличие поражения волосистой части головы, экспрессия IL33, показатели функциональной оси эпителиального барьера, кардиоваскулярный риск и носительство аллеля rs17027071-C. Значение площади под ROC-кривой при перекрестной проверке методом исключения одного наблюдения составило 0,82.

Таким образом, научная новизна работы заключается не только в выявлении новых отдельных ассоциаций, но прежде всего в разработке концепции комплексного мультимодального прогнозирования терапевтического ответа при псориазе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение диссертационного исследования определяется расширением представлений о биологических механизмах гетерогенности ответа больных псориазом на таргетную терапию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность лечения определяется совокупным влиянием клинического фенотипа, системного иммуновоспалительного профиля, особенностей локальной экспрессии генов в пораженной коже и наследственных факторов. Подобный подход позволяет рассматривать терапевтический ответ как сложный интегральный фенотип, формирующийся вследствие взаимодействия нескольких уровней биологической организации. Данные о роли цитокиновых и генетических маркеров дополняют современные представления об иммунопатогенезе псориаза и потенциальных механизмах первичной неэффективности терапии ингибиторам ФНО- α .

Практическая значимость работы состоит в определении признаков, которые потенциально могут использоваться для предварительной стратификации пациентов по вероятности достижения терапевтического ответа. Особое значение имеют доступные клинические показатели — индекс массы тела, наличие сердечно-сосудистой патологии, семейный анамнез и особенности локализации псориазического процесса. Оценка клинических параметров не требует применения специальных лабораторных технологий и может осуществляться уже на этапе принятия решения о системной терапии. Для более углубленной стратификации автором обоснована потенциальная значимость определения ряда сывороточных цитокинов, оценки экспрессии генов в пораженной коже и фармакогенетического тестирования. Разработанный автором подход создает научные предпосылки для формирования многоэтапного алгоритма выбора терапии, при котором на первом этапе могут использоваться доступные клинические данные, а у пациентов с предполагаемым повышенным риском недостаточной эффективности — дополнительные молекулярно-биологические методы. Практическая значимость результатов подтверждается их внедрением в

клиническую практику профильных медицинских организаций и образовательный процесс.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом клинического материала, применением современных клинических, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования. Исследование носило проспективный нерандомизированный наблюдательный характер. На этапе скрининга обследовано 218 пациентов, после применения критериев включения и исключения под наблюдением находилось 196 больных среднетяжелым и тяжелым псориазом. После исключения пациентов, прекративших лечение до основной точки оценки эффективности, дальнейший анализ выполнялся на выборке 190 пациентов. Эффективность лечения оценивалась с использованием стандартизированного индекса PASI.

Существенным достоинством исследования является применение современных лабораторных технологий. Определение циркулирующих цитокинов выполняли методом мультиплексного иммунологического анализа с использованием технологии xMAP. Экспрессию панели генов воспаления в пораженной коже исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Генетический раздел исследования включал высокопроизводительное генотипирование и полногеномный анализ ассоциаций.

В диссертации использован широкий комплекс статистических подходов, соответствующих характеру полученных данных. Наряду с параметрическими и непараметрическими методами анализа автор применял логистическую регрессию, регуляризацию LASSO, методы построения

деревьев решений и случайного леса, ROC-анализ, оценку площади под ROC-кривой, внутреннюю перекрестную проверку и бутстрэп-валидацию. Значительная часть результатов представлена с указанием величины эффекта, доверительных интервалов и статистической значимости. В целом используемый комплекс методов и последовательность анализа позволяют считать основные положения и выводы диссертации обоснованными, а полученные результаты — достоверными в пределах изученных выборок.

Общая характеристика и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 278 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», семь глав, содержащих результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 60 рисунками. Библиографический список включает 268 источников, в том числе 14 отечественных и 254 зарубежных. Во введении убедительно обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой подробный анализ современной литературы по проблеме молекулярных механизмов псориаза и таргетной терапии. Значительное внимание уделено клиническим предикторам ответа, иммунологическим биомаркерам и фармакогенетике. Обзор литературы непосредственно связан с задачами собственного исследования и обосновывает необходимость комплексного поиска предикторов эффективности лечения.

Во второй главе детально представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения, характеристики обследованной выборки, методы

оценки тяжести псориаза и эффективности лечения, порядок формирования терапевтических групп, методы получения и хранения биологического материала, мультиплексного определения цитокинов, исследования экспрессии генов и высокопроизводительного генотипирования. Отдельный раздел посвящен статистическому анализу.

В третьей главе проанализированы клинические характеристики пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и исследованы факторы, ассоциированные с тяжестью заболевания. Автором применено многофакторное моделирование с предварительным отбором признаков и внутренней оценкой дискриминационной способности.

Четвертая глава посвящена непосредственной оценке результатов таргетной терапии. Рассмотрена эффективность апремиласта, ингибиторов ФНО- α , устекинумаба и ингибиторов интерлейкина 17. Представленный материал демонстрирует выраженную неоднородность ответа как между препаратами с различными механизмами действия, так и внутри отдельных классов препаратов. Результаты данной главы служат клинической основой последующего поиска предикторов терапевтического ответа.

В пятой главе проведен анализ клинических параметров в качестве предикторов эффективности лечения. Особый интерес представляет последовательное использование нескольких статистических и машинных методов для оценки устойчивости выявленных факторов. Полученные результаты позволяют выделить индекс массы тела как один из наиболее воспроизводимых клинических предикторов эффективности.

Шестая глава посвящена исследованию циркулирующих цитокинов. Автором проанализированы как различия исходных уровней, так и динамика показателей в процессе терапии. Применение методов машинного обучения позволило выделить комплекс потенциально значимых иммунологических предикторов ответа на ингибиторы ФНО- α .

В седьмой главе представлены результаты анализа экспрессии генов воспалительных медиаторов в коже. Полученные данные подтверждают

выраженную молекулярную неоднородность псориатического процесса и демонстрируют связь исходной экспрессии ряда генов с эффективностью последующей терапии.

Восьмая глава, посвященная фармакогенетическому анализу, представляет значительный самостоятельный научный интерес. Автором выполнен полногеномный анализ ассоциаций, исследованы генетические факторы предрасположенности к псориазу и псориатическому артриту, а также потенциальные фармакогенетические маркеры эффективности лечения.

Наиболее принципиальной с точки зрения общей концепции диссертации является девятая глава, в которой автор осуществляет интеграцию клинических, иммунологических, молекулярных и генетических показателей и формирует итоговую предиктивную модель индивидуального ответа на терапию ингибиторами ФНО- α . Именно данный раздел объединяет результаты предшествующих этапов исследования и обеспечивает достижение основной цели диссертационной работы.

В заключении представлен комплексный анализ полученных результатов, определено их место в современной системе знаний и обозначены перспективы дальнейшего развития направления. Сформулированы пять выводов и практические рекомендации, в целом соответствующие цели и задачам исследования. Выводы диссертации отражают основные результаты выполненной работы и последовательно соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично вытекают из результатов диссертационной работы и ориентированы на учет клинических факторов риска недостаточной эффективности терапии и возможность применения расширенной клинико-лабораторной оценки при выборе лечения.

Апробация и полнота публикации результатов диссертации

Основные положения исследования неоднократно представлены на профильных научных мероприятиях российского уровня. По материалам

диссертационной работы опубликовано 16 научных статей, из которых 12 представлены в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертаций, а 3 работы опубликованы в изданиях первого квартиля международных систем научного цитирования Web of Science и Scopus. Количество, содержание и уровень опубликованных работ позволяют считать основные результаты диссертационного исследования достаточно полно представленными в научной печати.

Личный вклад соискателя

Личный вклад Карамовой А.Э. в выполнение диссертационной работы является существенным. Соискателем совместно с научным консультантом сформулированы цель и задачи исследования и определены основные методологические подходы. Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, проведено обследование и лечение пациентов, участвовавших в исследовании, осуществлены систематизация и интерпретация клинических и лабораторных результатов. Соискатель принимала непосредственное участие в формировании научной концепции исследования, анализе полученных данных, разработке положений, выносимых на защиту, формулировании выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации подготовлен автором самостоятельно.

Замечания к работе

В целом диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и достаточном материале. Текст диссертации изложен хорошим литературным языком, результаты наглядно проиллюстрированы. Принципиальных замечаний к работе нет. Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями.

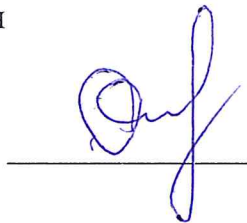
Заключение

Диссертационная работа Карамовой Арфени Эдуардовны «Персонализированная терапия больных среднетяжелым и тяжелым псориазом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом, выполненном на высоком современном методическом уровне. На основании проведенных исследований автором получены новые данные о клинических, иммунологических, молекулярных и генетических факторах, определяющих эффективность таргетной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза, установлены потенциальные биомаркеры ответа на терапию ингибиторами ФНО- α и разработана мультимодальная модель прогнозирования индивидуального ответа на лечение. Совокупность полученных результатов позволяет квалифицировать выполненную работу как решение актуальной научной проблемы современной дерматовенерологии — разработки научно обоснованных подходов к персонализации таргетной терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом на основе комплексной оценки клинических и молекулярно-генетических характеристик пациента.

По актуальности, объему проведенных исследований, степени научной новизны, обоснованности и достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Карамовой Арфени Эдуардовны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

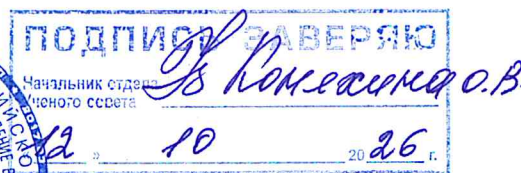
Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Протокол № 5 от «12» октября 2026 г.

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



Олисова Ольга Юрьевна

«12» 10 2026 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2.

Телефон: +7 (499) 248-05-53; E-mail: rektorat@sechenov.ru