

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава
России

(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Бутнaru Д.В.

2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования**

**Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)**

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Кондрахиной Ирины Никифоровны**

**«Андрогенная алопеция у мужчин: значение генетических,
гормональных и метаболических факторов»,
представленной на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук
по специальности 3.1.23. Дерматовенерология**

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Кондрахиной Ирины Никифоровны является актуальным научным исследованием, важным для дальнейшего развития дерматовенерологии и содержащим конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации, в практическом здравоохранении. Работа посвящена решению проблемы поиска генетических, гормональных и метаболических факторов, значимых для возникновения и развития андрогенной алопеции у пациентов мужского пола с разработкой на данной основе научно-

обоснованных подходов к персонализированной терапии данного заболевания.

В настоящее время андрогенная алопеция (L64, МКБ-10) является наиболее распространенной формой патологического выпадения волос. Среди представителей европеоидной расы к тридцати годам данное заболевание регистрируется у 30% мужчин, к пятидесяти поражает каждого второго в популяции и, примерно, 80% к семидесяти годам. По данным российских авторов, в РФ андрогенная алопеция занимает лидирующее положение, в то время как гнездная, рубцовая и другие формы алопеций встречаются реже. Несмотря на то, что андрогенная алопеция не изменяет показатели трудоспособности, инвалидизации и смертности, данное заболевание существенно ухудшает качество жизни пациентов, что сделало его предметом многочисленных междисциплинарных исследований.

Критический анализ накопленных данных свидетельствует в пользу многофакторности патогенеза андрогенной алопеции. При этом в большинстве цитируемых работ каждый из анализируемых генетических или негенетических факторов анализируется по-отдельности, что существенно снижает фундаментальную новизну и негативно сказывается на практической значимости получаемых результатов.

В этой связи актуальность диссертационного исследования Кондрахиной Ирины Никифоровны, целью которого является повышение эффективности терапии андрогенной алопеции у пациентов мужского пола, с учетом значимых генетических, гормональных и метаболических факторов, не вызывает сомнения и полностью соответствует основным направлениям развития современной российской и мировой дерматовенерологии.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки
и народного хозяйства**

Тема диссертационного исследования Кондрахиной И.Н. соответствует «Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» (утв. Указом Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 года N 254), том числе в части разработки, внедрения и применения новых медицинских технологий (п. 26.3), а также развития персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях (п. 27.21).

Научные цели и задачи проведенного диссертационного исследования также полностью согласуются с п. 20(в) «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» (утв. Указом Президента РФ от 1 декабря 2016 г. N 642), декларирующей необходимость перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения.

Диссертационное исследование Кондрахиной И.Н. выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

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

В работе Кондрахиной И.Н. впервые показано, что в возникновении и развитии андрогенной алопеции у мужчин вовлечена совокупность генетических, гормональных и микронутриентных факторов, при этом у значительной доли пациентов патологическая утрата волос

происходит без выраженного повышения уровня андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона), что свидетельствует о гетерогенности патогенетических механизмов данного заболевания.

Определена значимость однонуклеотидных генетических полиморфизмов rs5919324 (выше *AR* гена), rs1998076 (в 20p11 локусе), rs929626 (в гене *EBF1*), rs12565727 (в гене *TARDBP*) и rs756853 (в гене *HDAC9*), как факторов генетического риска развития андрогенной алопеции у мужчин, подтверждающая полигенный тип наследования данного заболевания. Впервые доказано, что каждый из названных полиморфизмов не имеет самостоятельного прогностического значения, а выявление предрасположенности возможно только при их совместном использовании с учетом гормонального статуса обследуемого пациента. Наибольшая значимость факторов генетического риска мужской андрогенной алопеции отмечается у лиц с уровнем андрогенов в пределах физиологической нормы.

Впервые выявлено дифференцированное значение показателей микронутриентного статуса в возникновении и развитии андрогенной алопеции, а также в определении андроген-зависимого и андроген-независимого паттернов утраты волос. Показано, что возникновение андрогенной алопеции у пациентов мужского пола происходит на фоне множественного дефицита цинка, меди, магния, селена, витаминов В₁₂, Е, Д и фолиевой кислоты. В свою очередь дальнейшее прогрессирование данного заболевания в андроген-независимой затылочной области определяется интенсивностью дефицита железа, а в андроген-зависимой области обратно связано с нарушением метаболизма меди.

С позиций доказательной медицины идентифицированы эффективные направления персонализированной консервативной терапии андрогенной алопеции при выявляемой моно- или полинутриентной недостаточности. Установлено, что проведение коррекции дефицитов

фолиевой кислоты и витамина Е оказывает позитивный, а использования препаратов селена - негативный эффект на результат консервативной терапии начальных стадий данного заболевания. Впервые показано, что исходный сывороточный уровень цинка является информативным предиктором эффективности консервативной терапии андрогенной алопеции.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, достаточном количестве клинического и биологического материала, с использованием современных исследовательских методик. Каждый из этапов работы строго соответствовал поставленным задачам, каждая из которых в результате была успешно решена. Достоверность полученных результатов подтверждается их корректной обработкой с использованием современных методов статистического анализа.

Выводы полностью обоснованы и логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Значимость для науки и практической деятельности
результатов, полученных соискателем

В диссертационной работе на основе принципов доказательной персонализированной медицины успешно решена проблема повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения андрогенной алопеции у пациентов мужского пола.

Важным аспектом практической значимости проведенного диссертационного исследования является выявление наиболее значимых генетических, гормональных и метаболических факторов при андрогенной алопеции, позволившее оптимизировать перечень учитываемых клинических и лабораторных показателей. На данной основе диссертантом сформирована многопараметрическая модель персонализированного прогноза возникновения и развития данного заболевания, приоритет

которой защищен Патентом РФ №2713374 на изобретение «Способ прогнозирования андрогенной алопеции у мужчин».

Для практической реализации данного способа Кондрахиной И.Н. предложен алгоритм, включающий комплексный анализ трихограмм и лабораторное исследование совокупности патогенетически значимых генетических и негенетических факторов с их последующей обработкой в рамках «Программы многопараметрического анализа генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020612365). Использование данного алгоритма позволяет получать максимально подробные представления о клинко-лабораторных соответствиях при определении стадии андрогенной алопеции, выявляет индивидуальные факторы риска возникновения и развития данного заболевания, на основании чего создает возможность персонализации подходов к его консервативной терапии.

Разработанный многопараметрический алгоритм обследования пациентов с андрогенной алопецией и поддерживающая его программа для ЭВМ внедрены в практическую работу ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер». Предложенный вариант исследования генетических предикторов – полиморфизмов генов, влияющих на развитие андрогенной алопеции у пациентов мужского пола, внедрен в научные исследования кожно-венерологического отделения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России».

Новые научные данные, полученные в ходе диссертационного исследования, используются при преподавании на цикле профессиональной переподготовки по профилю «Косметология»

Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»
Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение позволит объективизировать прогноз, персонализировать терапию, а также улучшить отдаленные результаты лечения у пациентов с андрогенной алопецией мужского пола.

Результаты и выводы диссертации Кондрахиной И.Н. рекомендуются для включения в новую редакцию Клинических рекомендаций по ведению пациентов с андрогенной алопецией:

- при определении наиболее информативных клинических и лабораторных исследований, позволяющих построить научно обоснованный прогноз возникновения и развития данного заболевания;
- при персонализации терапии с назначением средств с доказанной эффективностью при консервативной терапии андрогенной алопеции.

Личный вклад автора

Кондрахиной И.Н., как автору, принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования и дальнейшее его проведение. Автором самостоятельно проанализированы современные российские и зарубежные исследования по теме диссертационной работы, сформированы группы пациентов, определены методы исследования, проведена клиническая диагностика и терапия.

Кондрахиной И.Н. проведена статистическая обработка совокупности полученных данных, на основании которой представлены научно обоснованные выводы. По теме диссертационной работы автор выступал на профильных научно-практических мероприятиях, подготовил

и опубликовал статьи по теме диссертации. Автором самостоятельно подготовлен текст диссертации и автореферат.

Структура и содержание работы

Работа построена по общепринятому плану, изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения и 8 глав, представляющих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 26 российских и 318 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками. В диссертации достаточно полно представлен иллюстративный и цифровой материал (диаграммы, таблицы, данные фотодокументирования), сопровождающийся полными и исчерпывающими пояснениями и комментариями. Каждая глава собственных исследований содержит резюмирующую часть.

Текст автореферата полностью отражает содержание, основные положения и выводы диссертационной работы.

Опубликование результатов диссертационного исследования

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в международные системы научного цитирования *Web of Science* и *Scopus*, а также 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Получен 1 патент РФ на изобретение и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Достоинства и недостатки
в содержании и оформлении диссертационной работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, написана научным литературным языком, разделы взаимосвязаны между собой. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические погрешности, которые не имеют принципиального характера.

Заключение

Диссертационная работа Кондрахиной Ирины Никифоровны «Андрогенная алопеция у мужчин: значение генетических, гормональных и метаболических факторов», выполненная при научном консультировании академика РАН, д.м.н., профессора Кубановой А.А. и член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора А.А. Кубанова, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология является законченным квалифицированным научным трудом, в котором, на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в дерматовенерологии, а именно – охарактеризована многофакторность патогенеза андрогенной алопеции, на основании чего обоснованы подходы к выбору персонализированной терапии данного заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости работа и уровню проведенных исследований диссертационная работа в полной мере соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.13 г., с изменениями

в редакции постановлений РФ №335 от 21.04.16 г., № 748 от 02.08.16 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор - Кондрахина Ирина Никифоровна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); протокол № 14 от « 28 апреля» 2022г.

Заведующая 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
доктор медицинских наук, профессор



О.Ю. Олисова

