

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Кондрахиной Ирины Никифоровны
«Андрогенная алопеция у мужчин:
значение генетических, гормональных и метаболических факторов»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 3.1.23 – дерматовенерология

1. Актуальность темы диссертации

Андрогенная алопеция, являющаяся наиболее распространенным вариантом патологической утраты волос, в настоящее время привлекает к себе все большее внимание российских и зарубежных исследователей. При этом взаимосвязанными аспектами этой проблемы являются недостаточная изученность патогенеза андрогенной алопеции и слабая обоснованность методов терапии данного заболевания.

Устоявшиеся представления о патогенезе андрогенной алопеции ассоциируют её с действием мужских половых гормонов – андрогенов. Доказана негативная роль повышения уровня тестостерона и его производного дигидротестостерона, образующегося в результате активности фермента 5-альфа-редуктазы, на фазу роста волоса (анагена) за счет увеличения фазы выпадения волоса (телогена). Однако, в большом проценте случаев возникновение, развитие и быстрое прогрессирование андрогенной алопеции возможно при нормальном уровне андрогенов, что заставляет предполагать значимость ряда иных негенетических факторов, в первую очередь - дефицит микроэлементов и витаминов, оказывающих воздействие на трофические изменения придатков кожи и связанную с этим продолжительность фаз роста и выпадения волоса - анагена и телогена. В частности, известно, что дефицит таких микронутриентов, как железо, селен, цинк, биотин, фолиевая кислота, витамин А, витамин В, витамин С, витамин D и витамин Е может представлять собой модифицируемый фактор риска, связанный с развитием, профилактикой и лечением андрогенной алопеции. В то же время каждый из названных факторов часто

рассматривается изолированно, вне связи с другими элементами и витаминами, а также безотносительно гормонального статуса пациентов с андрогенной алопецией. Наиболее современными являются формирующиеся представления об андрогенной алопеции как генетически обусловленном заболевании, но и в этом случае они до сих пор не включаются в системный анализ с участием известных негенетических факторов возникновения и развития данного заболевания. В результате отсутствия целостных представлений о многофакторности патогенеза андрогенной алопеции прогнозирование данного заболевания остается весьма неточным, а патогенетически обоснованные подходы к его терапии недостаточно проработанными.

В этой связи тема диссертационного исследования Кондрахиной Ирины Никифоровны, целью которого стало изучение патогенетических механизмов возникновения и развития андрогенной алопеции у мужчин, на основании комплексного учета генетических, гормональных и метаболических факторов, с разработкой на данной основе персонализированных подходов к прогнозированию развития и лечению данного заболевания, является безусловно актуальной и соответствующей современным тенденциям развития мировой и отечественной науки в обсуждаемой отрасли научного знания.

2. Достоверность и новизна результатов и выводов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и определяется достаточным количеством клинических наблюдений и лабораторных исследований, проведенных с применением современных дерматологических (трихологических), генетических и иных аналитических методов, адекватных целям и задачам диссертационного исследования. Дизайн исследования грамотно спланирован, а обработка полученных результатов осуществлена с привлечением современных методов статистического анализа.

Оценивая новизну проведенного исследования, представляется необходимым выделить несколько ключевых моментов:

- В ходе исследования установлено, что у пациентов с начальными стадиями андрогенной алопеции (I–IV по классификации Норвуд-Гамильтон) в 61,25 % случаев заболевание протекает при повышенном содержании мужских половых гормонов, в то время как у 38,75 % пациентов андрогенная алопеция не связана с изменениями гормонального фона.

- При оценке роли однонуклеотидных генетических полиморфизмов rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 доказана более высокая значимость анализируемых факторов генетического риска возникновения андрогенной алопеции при нормальном уровне мужских половых гормонов (андрогенов).

- Доказано, что в возникновении и развитии андрогенной алопеции значимую роль играют моно- и полидефицит микроэлементов (Zn, Cu, Mg, Se) и витаминов (B₁₂, E, D, фолиевой кислоты). Прогрессирование заболевания в андроген-независимой затылочной области связано с нарушением метаболизма железа (Fe и ферритина), в то время как паттерн утраты волос в андроген-зависимой лобно-теменной области демонстрирует обратную зависимость от содержания Cu, наиболее выраженную у пациентов с повышенным уровнем дигидротестостерона.

- На основании полученных данных разработана двухэтапная модель развития андрогенной алопеции у пациентов мужского пола с учетом, названных выше генетических и негенетических факторов, позволяющая достичь 81,2% и 85,1% точности в подгруппах низкого и высокого генетического риска развития андрогенной алопеции, соответственно.

Научная новизна полученного результата подтверждена патентом РФ на изобретение № 2713374 С1, а также свидетельством о регистрации обеспечивающей его использование программы для ЭВМ RU 2020612365.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и вытекают из

фактического материала, полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

3. Ценность полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование Кондрахиной Ирины Никифоровны органично сочетает фундаментальный и практически ориентированный аспекты.

Результаты диссертационного исследования использованы при обосновании оптимальных схем клинико-лабораторного обследования пациентов с андрогенной алопецией, включенных в актуализированный вариант клинических рекомендаций по нозологии L 64 Андрогенная алопеция (дети/взрослые), поданных для утверждения в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

На основании результатов собственных клинико-лабораторных исследований диссертантом предложена оригинальная персонализированная схема терапии андрогенной алопеции с топическим использованием миноксидила, комплекса микроэлементов и витаминов перорально, обеспечивающая эффективное восстановление волосяного покрова у 67 % пациентов с начальными и умеренно выраженными клиническими проявлениями данного заболевания.

4. Содержание диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, включающих в себя обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 26 российских и 318 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками.

Во *введении* автор, оценивая современное состояние проблемы, детально раскрывает актуальность темы и обоснованность проведенного исследования. Актуальность заявленной цели исследования не вызывает

сомнений. Задачи логично вытекают из поставленной цели и четко сформулированы. Положения, выносимые на защиту, состоят из 4 пунктов, грамотно сформулированы и обоснованы.

Глава 1 «*Обзор литературы*» изложена на 52 страницах. В ней обобщены современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и методах терапии андрогенной алопеции. Отражены актуальные литературные данные, посвященные изучению гормональных и негормональных факторов, влияющих на возникновение и развитие андрогенной алопеции у пациентов мужского пола. Подробно описаны данные о значении андрогенов в патогенезе развития данного заболевания. В обзоре литературы широко освещены вопросы, связанные с ролью уровня витаминов и микроэлементов в развитии андрогенной алопеции. Проанализированы доступные результаты исследований значимых генетических маркеров для возникновения андрогенной алопеции у мужчин. Отражены данные отечественных и зарубежных исследователей по изучению возможностей медикаментозной коррекции для восстановления роста волос, изменения качества волос у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией.

В главе 2 «*Материалы и методы*» автором детально охарактеризованы включенные в исследование 175 пациентов мужского пола с андрогенной алопецией. Формирование основной группы проводилось из состава пациентов, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России с жалобами на потерю волос, а основным критерием их включения в настоящее исследование являлось соответствие диагнозу «Андрогенная алопеция» по МКБ-10: L64. Критериями невключения являлись иные формы алопеции, а также случаи потери волос как осложнения другого (основного) заболевания.

Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев. Критериями включения в состав контрольной группы являлись нормальные

показатели трихограммы волосистой части головы, отсутствие (на момент исследования) иных дерматологических заболеваний, отсутствие в анамнезе родителей и близких родственников с клинической картиной алопеции, а также нормальные уровни содержания гормона дигидротестостерона (в интервале 250–990 пг/мл крови).

Подробно описаны методы клинического обследования пациентов с андрогенной алопецией, оценка количественных характеристик волосяного покрова по данным трихограмм и фототрихограмм.

Данная глава также содержит полное описание методов лабораторного исследования, достаточное для понимания их сути и обеспечивающее возможность их воспроизведения.

Главу завершает описание методов статистического анализа, позволивших диссертанту с современных позиций оценить многофакторную природу андрогенной алопеции.

В главе 3 «Клиническая характеристика пациентов с андрогенной алопецией» автор приводит данные клинического обследования пациентов мужского пола с андрогенной алопецией. Подробно освещены клинико-анамнестические данные обследования пациентов.

Представлены результаты трихологического исследования. Одновременно в качестве наиболее значимого дискриминирующего количественного параметра трихограммы был определен диаметр волос, а фототрихограммы – доля волос в фазе анагена, вносящие наибольший вклад в различие стадий андрогенной алопеции. Построенная на данной основе модель корректно отражала стадийность заболевания.

В главе 4 «Характеристика андрогенного статуса у пациентов с андрогенной алопецией» автором выявлено достоверное превышение уровня дигидротестостерона и 17-ОН-прогестерона по сравнению с контрольной группой.

Также у пациентов с андрогенной алопецией, по отношению к группе контроля, наблюдалось статистически значимое изменение количественных

характеристик волосяного покрова, причем в темённой области они были более выраженными по сравнению с затылочной.

В главе 5 автором представлены результаты оценки генетических факторов риска развития андрогенной алопеции у пациентов с различным андрогенным статусом. Для интегрального анализа результатов генетического исследования была задействована технология искусственных нейронных сетей, широко используемых для поиска ассоциаций и построения моделей прогнозирования некоторых заболеваний, в том числе и полигенной природы. Для прогнозирования развития андрогенной алопеции использовалась вероятностная модель, основанная на подходе многоуровневого перцептрона для автоматизированных нейронных сетей Statistica. Биноминальное распределение степени генетического риска у лиц с андрогенной алопецией позволило высказать предположение о различной значимости гормонального фактора в развитии данного заболевания.

В главе 6 автором показана характеристика микронутриентного статуса у пациентов с андрогенной алопецией, с различным андрогенным статусом.

Анализ микронутриентного статуса пациентов с андрогенной алопецией с различным уровнем дигидротестостерона показал, что возникновение и прогрессирование андрогенной алопеции, вне зависимости от уровня данного гормона, происходит на фоне множественного дефицита таких микроэлементов и витаминов, как цинк, медь, магний, селен, витамин В₁₂, Е, Д, фолиевая кислота.

Данный факт, а также то, что, несмотря на различные уровни дигидротестостерона, степень алопеции не различалась между подгруппами, позволяет говорить о наличии более сложных механизмов развития данного состояния и существенной роли негормональных факторов.

В главе 7 автором произведена интегральная оценка генетических и негенетических факторов, влияющих на возникновение и развитие андрогенной алопеции у пациентов мужского пола. Для оценки генетического риска возникновения и развития андрогенной алопеции была

использована двухэтапная модель с использованием нейросети (для генетических факторов) и пошагового линейного дискриминантного анализа (для негенетических факторов).

Для комплексного учета и интерпретации результатов исследования основных генетических и негенетических факторов, значимых в возникновении и развитии андрогенной алопеции у мужчин была разработана программа: «Многопараметрический анализ генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин».

В главе 8 автор проводит оценку эффективности персонализированной консервативной терапии у пациентов с андрогенной алопецией. Оценка исхода 4-месячной консервативной персонализированной терапии по основному критерию – количественным и качественным показателям трихограммы, позволила выявить лиц с позитивным эффектом («+») терапии с улучшением анализируемых показателей трихограммы.

Таким образом, продемонстрирован полиэтиологический характер мужской андрогенной алопеции, включающей в себя генетические, гормональные, метаболические и микронутриентные параметры, степень и особенности корреляции которых индивидуальны, что позволило, с одной стороны, разработать алгоритм прогноза возникновения данного заболевания, а с другой стороны, корректируя выявленные отклонения в микронутриентном статусе, проводить высокоэффективную персонализированную терапию с предсказанием её эффективности.

Работу завершает *«Заключение»*, в краткой форме обобщающее результаты проведенного исследования и расставляющее наиболее значимые акценты.

Выводы диссертации полностью основываются на результатах собственных исследований автора, обоснованы и достоверны.

Практические рекомендации корректны и имеют важное прикладное значение. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты

могут служить основанием для практического применения в лечебных учреждениях дерматовенерологического профиля.

5. Опубликование результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертации представлены в 15 научных публикациях, в том числе 5 статьях в российских и зарубежных научных журналах, индексируемых в международных базах научного цитирования Scopus и Web of Science, а также 5 статьях в профильном журнале «Вестник дерматологии и венерологии», рекомендуемом ВАК РФ для опубликования результатов диссертационных исследований.

6. Содержание автореферата

Содержание и оформление автореферата соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ и в достаточной мере отражает основные положения диссертации, принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Но, у меня возник вопрос: «В диссертации рассмотрены генетические, гормональные и метаболические факторы, ведущие к патологической утрате волос у мужчин, но за скобками остались иммунологические факторы – какова их возможная роль в патогенезе андрогенной алопеции?»

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 А.А. Кубановой 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения о многофакторном патогенезе и патогенетически обоснованной терапии андрогенной алопеции, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в

дерматовенерологии. 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.

Официальный оппонент:

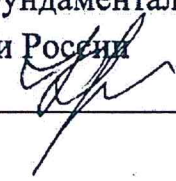
главный научный сотрудник

института молекулярной патологии и патоморфологии

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной

и трансляционной медицины» Минобрнауки России

доктор медицинских наук, профессор  Ю.М. Креницына

630117, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул.

Тимакова, дом 2

Телефон: +7 913 913 36 65; Адрес электронной почты: julia407@yandex.ru

«30» мар 2022 года
М. П.

