

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Скального Анатолия Викторовича 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

Актуальность темы

Диссертационная работа Кондрахиной И.Н. посвящена определению значимости роли генетических, гормональных и метаболических факторов на возникновение и дальнейшее развитие андрогенной алопеции у пациентов мужского пола.

Несмотря на длительное изучение этой проблемы, многие данные остаются противоречивыми, а по-настоящему интегральный анализ механизмов патологической утраты волос всё еще отсутствует.

В ряде работ считается, что основную роль в патогенезе возникновения и развития андрогенной алопеции у пациентов мужского пола играют факторы генетической предрасположенности. Однако, в целом ряде исследований, доказана эффективность терапии андрогенной алопеции, даже при наличии отягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию, если диагноз установлен на ранних стадиях и начата своевременная терапия.

Другие исследования делают акцент на роли гормонального фактора, обосновывающего пероральный приема препаратов ингибиторов 5-альфа-редуктазы, влияющих на активность мужского полового гормона – дигидротестостерона, на уровне генетически детерминированных волосяных фолликулов. Эффективность данной терапии подтверждена у части пациентов, которые придерживаются лечения на постоянной основе. В остальных случаях – лечение может не приносить эффекта или происходит «ускользание» достигнутого кинического эффекта после прекращения лечения.

В этой связи возрастает интерес к негенетическим и негормональным факторам, влияющим на прогрессирование андрогенной алопеции, которые, наряду с психо-эмоциональными перегрузками и экологическими факторами внешней среды, все чаще ассоциируются с нутриентными и витаминными дефицитами. Поскольку количество и качество волос несомненно тесно связано с алиментарным фактором, поскольку метаболизм в тканях с высокой биосинтетической активностью, таких как волосяной фолликул, требует адекватного поступления с пищей и микроэлементов, и витаминов, подобный взгляд завоевывает все большее количество сторонников.

Учитывая вышесказанное, актуальность диссертационного исследования Кондрахиной И.Н. несомненна. Успешное решение поставленных в диссертационной работе задач должно привести к установлению роли совокупности генетических, гормональных и метаболических факторов для возникновения и развития андрогенной алопеции у пациентов мужского пола, а также выработке правильного и своевременного алгоритма обследования и лечения данных пациентов.

Научная новизна диссертации

Диссертантом впервые показано, что в возникновении и развитии андрогенной алопеции у мужчин вовлечена совокупность генетических, гормональных и микронутриентных факторов, при этом взаимоотношения между ними имеют достаточно сложный характер: изменение (повышение) уровня мужских половых гормонов по-разному значимо для групп высокого и низкого генетического риска, а роль отдельных витаминов и микроэлементов неоднозначно проявляется при разном генетическом и гормональном фоне. Тем самым, совокупность полученных данных свидетельствует о гетерогенности патогенетических механизмов возникновения и развития андрогенной алопеции у мужчин, дополнительно определяя необходимость именно персонализированного подхода к терапии данного заболевания.

Автор установил 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 автором 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.

Особый интерес имеет выявленное диссертантом 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. При этом дальнейшее прогрессирование данного заболевания в андроген-независимой затылочной области определяется выраженностью дефицита железа, а в андроген-зависимой области парадоксально связано с нарушением метаболизма меди.

На основании полученных результатов с позиций доказательной медицины диссертант предложил эффективные направления персонализированной консервативной терапии андрогенной алопеции при выявляемой моно- или полинутриентной недостаточности. При этом полученные данные заставляют отказаться от «фронтального» использования обширного перечня микронутриентов, сконцентрировавшись на использовании препаратов с доказанной клинической эффективностью. Так 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. Кроме того, впервые показано, что исходный сывороточный уровень цинка является информативным предиктором эффективности консервативной терапии андрогенной алопеции, что должно учитываться при планировании и проведении соответствующих лечебных мероприятий.

Таким образом, проведенные исследования позволили диссертанту получить целый ряд новых научных фактов и на их основании разработать ряд теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в дерматовенерологии.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием достаточного объема клинического материала и применением современных методов исследования. Результаты проведенных исследований подтверждены статистически. Выносимые на защиту положения хорошо аргументированы, закономерно проистекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Научно-практическая значимость работы

Значимость полученного научного результата для современной медицинской практики определяется двумя основными аспектами: совершенствованием алгоритма диагностики и прогнозирования андрогенной алопеции, а также формированием рекомендаций по персонализированной консервативной терапии данного заболевания.

В ходе выполнения диссертационной работы автором разработана многопараметрическая модель возникновения и развития андрогенной алопеции, приоритет которой защищен Патентом РФ №2713374 на

изобретение «Способ прогнозирования андрогенной алопеции у мужчин». Для практической реализации данного способа диссертант предложил 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 клинико-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: в первую очередь – на основе персонализированной коррекции выявляемых микронутриентных дефицитов.

Структура и объем работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», глав, описывающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 26 российских и 318 зарубежных источника. Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками.

Введение доказывает актуальности диссертационной работы, четко формулирует цель и задачи исследования, кратко представляет его научную новизну и практическую значимость, а также содержит основные положения, выносимые на защиту.

В главе «**Обзор литературы**» автором изложены данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении андрогенной алопеции у пациентов мужского пола на современном

этапе. В частности, диссертантом систематизированы современные представления о том, 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 главе «**Материалы и методы**» автором, для достижения цели и решения поставленных задач, охарактеризованы основная и контрольная группы и обследования, приведены критерии их включения и исключения из исследования. Описана терапия, назначавшаяся пациентам мужского пола с андрогенной алопецией. В достаточном объеме описаны современные клинические и лабораторные методы исследования. Приведенные в данной главе методы статистической обработки данных абсолютно корректны, что ещё раз подчеркивает достоверность полученных автором результатов и выводов.

Глава 3 посвящена описанию результатов клинического обследования пациентов мужского пола с андрогенной алопецией. Представлены данные, полученные при трихологическом обследовании пациентов. Из чего следует, что главными компонентами анализа трихограмм, фототрихограмм являются доля волос в фазе телогена в теменной и затылочной области. Их коэффициенты корреляции указывают на их высокую информативность. В завершение данного этапа работы для последующего углубленного поиска генетических и негенетических факторов, значимых в возникновении и развитии андрогенной алопеции, из состава основной группы методом случайной выборки была выделена группа из 50 пациентов, возрастная, этническая и клиническая характеристика которых полностью воспроизводила параметры основной группы.

В **главе 4** описаны выявленные изменения андрогенного статуса у пациентов с андрогенной алопецией. Автором было показано, что, несмотря на различные уровни дигидротестостерона, степень алопеции не различалась

между подгруппами, что позволило говорить о наличии более сложных механизмов развития данного заболевания.

В пятой главе автором оценена связь между уровнем андрогенов у пациентов с андрогенной алопецией и факторами генетической предрасположенности к развитию данного заболевания.

Существенный интерес представляет глава 6, посвященная особенностям микронутриентного статуса у пациентов с андрогенной алопецией. Данное исследование показало, что вне зависимости от уровня дигидротестостерона, развитие андрогенной алопеции происходит на фоне множественного дефицита микроэлементов и витаминов, таких как цинк, медь, магний, селен, витамин В₁₂, Е, Д, фолиевая кислота. С другой стороны, важно отметить, что проведенный анализ показал неоднозначность влияния подобного дефицита в андроген-зависимой и андроген-независимой зонах роста волос.

Анализ завершает глава 7, в которой проведена интегральная оценка значимости генетических и негенетических факторов в возникновении и развитии андрогенной алопеции у пациентов мужского пола. Для комплексного учета и интерпретации результатов исследования была разработана программа: «Многопараметрический анализ генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин». Программа позволяет вводить индивидуальные данные, включающие однонуклеотидные полиморфизмы в наиболее информативных участках генома и результаты лабораторного исследования гормонального фона, метаболических маркеров, витаминного и микроэлементного статуса. В результате анализа с использованием модуля нейросетевого анализа определяется генетический риск возникновения андрогенной алопеции, а следующий за ним модуль дискриминантного анализа по выборочной совокупности негенетических параметров, информативных при различных степенях генетического риска, позволяет

рассчитать ожидаемую стадию андрогенной алопеции у конкретного пациента.

В главе 8 автор провел оценку эффективности персонализированной консервативной терапии андрогенной алопеции. С позиции доказательной медицины обоснована необходимость персонализированного подхода к коррекции выявляемых дефицитов микроэлементов (Mg, Zn, Cu, Se, Fe) и витаминов (B₁₂, D, E, фолиевая кислота) у пациентов с андрогенной алопецией совместно с топическим применением миноксидила (2, 4-пиримидинодиамин-6-(1-пиперидинил)-3-оксида). Полученные данные свидетельствуют о том, что системное применение фармакологических форм микроэлементов в большинстве случаев позволяет ликвидировать соответствующие дефициты (Se, Mg и Fe), однако в отношении некоторых из них процесс восстановления идет недостаточно активно (Zn) или оказывается неэффективным (Cu).

В главе «**Заключение**» содержится систематизация и обобщение полученных данных, из которых логично и четко сформулированы подходы к выбору терапии пациентов мужского пола с андрогенной алопецией.

Содержание **автореферата** полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В то же время при её прочтении возникли некоторые вопросы, требующие своего обсуждения в процессе защиты оппонируемого диссертационного исследования:

- 1) Позволяют ли результаты диссертации рекомендовать у пациентов с повышенным уровнем андрогенов системное применение антиандрогенов, например, финастерида, дутастерида?
- 2) Давались ли пациентам, принимающим витамины, рекомендации по питанию?

3) Возникали ли побочные действия на фоне приема витаминных, нутриентных препаратов, которые приводили к прекращению курса лечения?

Указанные вопросы никак не затрагивают общую положительную оценку работы и направлены исключительно на дополнительную детализацию новизны и практической значимости полученного результата.

Опубликование результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационной работы отражены в научной печати. 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.

Заключение

Диссертацию Кондрахиной И.Н. «Андрогенная алопеция у мужчин: значение генетических, гормональных и метаболических факторов», выполненную при научном консультировании академика РАН, д.м.н., профессора Кубановой А.А. и член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора А.А. Кубанова, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23 – дерматовенерология, можно считать законченной научно-квалификационной работой. В ней на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в дерматовенерологии: охарактеризована многофакторность патогенеза андрогенной алопеции, на основании чего обоснованы подходы к персонализированному выбору терапии данного заболевания. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости 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:
заведующий кафедрой Медицинской элементарологии
Медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
"Российский университет дружбы народов",
доктор медицинских наук, профессор


А.В.Скальный

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. Тел.+7(499)936-87-87
Электронная почта: skalny_av@rudn.university

Подпись Скального А.В. заверяю:
Ученый Секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН, к.фарм. н., доцент


Т.В. Максимова



_____ 2022 года