

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Филимонковой Нины Николаевны на диссертационную работу
Сенниковой Светланы Валерьевны «Сравнительный анализ
иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови
пациентов с псориазом», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.2.7. «Иммунология»**

Актуальность избранной темы

Псориаз – аутоиммунное заболевание кожи с рецидивирующим течением, ежегодным ростом частоты встречаемости данного дерматоза у населения. Лечение псориаза постепенно трансформируется от противовоспалительных препаратов широкого спектра действия к узконаправленным генно-инженерным препаратам, воздействующим на конкретную молекулу. Использование такого рода препаратов резко повысило требование к выявлению ключевого звена в иммунопатогенезе псориаза. Исследование иммунологических параметров в венозной крови лишь частично отражает нарушения в очаге псориатического воспаления, а гистологические исследования псориатической бляшки неприменимы для рутинной оценки эффективности проводимой терапии. Несмотря на то, что псориаз не является инфекционным воспалением, в последнее время появляется все больше работ, акцентирующих роль микробиоты кожи в качестве триггера, индуцирующего псориатическое воспаление.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Сенниковой Светланы Валерьевны, направленная на исследование нарушений местного иммунитета по содержанию субпопуляций мононуклеаров и цитокинов в капиллярной крови в зоне псориатического воспаления в сравнении с часто исследуемыми параметрами венозной крови, а также изменений спектра микробиоты кожи на псориатической бляшке в отличие от кожи здоровых лиц является весьма актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Новизна результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Установлено, что у здоровых взрослых нет значимых различий между капиллярной и венозной кровью в субпопуляционном составе мононуклеаров и концентрации цитокинов, за исключением повышенного уровня Т- и В-клеток памяти в капиллярной крови.

Обнаружено, что определение субпопуляционного состава мононуклеаров у больных псориазом более информативно в капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, чем в венозной крови. В капиллярной крови больных псориазом выявлено 15 из 22 субпопуляций, значимо отличающихся от здорового контроля, тогда как в венозной крови такие отклонения обнаружены только в 12 из 22 исследованных субпопуляций мононуклеаров.

Показано, что изменения в цитокиновом профиле капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, более информативны, чем в венозной крови. В капиллярной крови выявлены значимые отклонения от группы здоровых в уровнях 13 из 15 определявшихся цитокинов, тогда как в венозной крови обнаружены изменения в концентрации только 8 цитокинов.

Доказано, что для наблюдения в динамике эффекта лечения больных псориазом наиболее информативным является определение параметров субпопуляций мононуклеаров и концентраций цитокинов в капиллярной крови, взятой вблизи очага воспаления, по сравнению с венозной кровью. Так в группе пациентов, леченных топическим стероидом, нормализация измененных параметров чаще выявлялась именно в капиллярной крови.

Выявлено, что при лечении топическим стероидом положительный терапевтический эффект, как по клиническим индексам, так и по

лабораторным показателям, наблюдается только в процессе лечения, а по завершении терапии, все возвращается в исходное состояние.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых знаний об иммунопатогенезе псориаза, участии различных субпопуляций мононуклеаров в работе местного иммунитета и активности синтеза ими различных цитокинов в псориатической бляшке. Показано, что на местном уровне в псориатический процесс вовлечены практически все известные субпопуляции хелперов. Важно, что значимо повышенный уровень Treg не сопровождается усилением продукции IL-10, что объясняет хроническое прогрессирование аутоиммунного процесса при псориазе.

Показана активная вовлеченность В-клеточного звена в иммунопатогенез псориаза, несмотря на то, что это заболевание считается преимущественно Т-клеточным. Выявлена активация Breg, которые образуют петлю положительной обратной связи с Treg и участвуют в торможении аутоиммунного процесса. Привлечение в зону псориатического воспаления В1-клеток обусловлено, по-видимому, вовлеченностью этих клеток в очистку зоны воспаления от гибнущих клеток. С этой же функцией, очевидно, связано увеличение количества M2-моноцитов.

Выявлено активное участие эпителиальных клеток в поддержании воспаления в псориатической бляшке за счет синтеза ими IL-25 и IL-33, индуцирующими синтез провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками. Интересно, что IL-31, участвующий в реализации ощущения зуда при атопическом дерматите, никак не задействован при псориазе.

Доказано, что для изучения иммунопатогенеза псориаза и лабораторной оценки эффективности лечения более информативно

использовать определение параметров иммунитета в капиллярной крови, взятой вблизи зоны псориатического воспаления, чем в венозной крови. При этом в группе здоровых людей не было выявлено значимых различий между венозной и капиллярной кровью, что свидетельствует о том, что различия, выявляемые в группе больных, связаны с активной миграцией различных субпопуляций мононуклеаров в зону псориатической бляшки и вовлеченности этих клеток в аутоиммунный процесс.

Следует отметить важное практическое значение данной диссертационной работы. Предложен простой и удобный способ оценки местного иммунитета по анализу субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления. Получен патент «Способ определения и оценки местного иммунитета у больных псориазом» (Патент RU 2804243).

Показано, что количества капиллярной крови, взятой в 2 микроветты по 200 мкл, достаточно для исследования клинического анализа крови, 22 субпопуляций мононуклеаров и 15 цитокинов.

Рассчитаны cut off для параметров клеточного иммунитета и цитокинового профиля в капиллярной крови, взятой рядом с псориатической бляшкой, и венозной крови, что позволяет оценить активность вовлеченности иммунной системы в воспалительный ответ при псориазе.

На примере оценки субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления, в процессе лечения топическим стероидом и после его отмены установлено, что предложенный метод оценки адекватно выявляет наличие терапевтического эффекта глюкокортикостероидного препарата только в процессе лечения и наблюдаемый эффект отмены препарата. Результаты проведенных лабораторных анализов в

капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, четко совпадают с результатами клинического наблюдения.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнения. Диссертация выполнена на современном научном и методическом уровне с использованием микробиологических, молекулярно-генетических, иммунологических, гематологических методов на сертифицированном оборудовании. В процессе выполнения работы были обследованы достаточные для статистического анализа группы добровольцев. Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью общепринятых методов статистики и на стандартных пакетах программ, позволяющих оценить достоверность выявленных изменений.

Основные положения и выводы, сформулированные автором, логически обоснованны.

Результаты диссертации Сенниковой С.В. полно представлены в 5 печатных работах в периодических рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертационных работ, в том числе 5 из них в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, и обсуждены на 7 Международных и Российских конференциях.

Аннотация полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует ее основным положениям.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Сенниковой С.В. изложена на 164 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками и 3 приложениями. Список литературы содержит 334 источника, из них работ отечественных авторов – 51, зарубежных авторов – 283.

Во введении автор формулирует актуальность и степень разработанности темы, цели, задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы диссертантка описывает классификацию, клиническую картину, стадии течения псориаза, иммунопатогенез, участие микробиоты в заболевании, а также различные методы лечения псориаза. В материалах и методах описаны обследованные пациенты и группа сравнения, методы сбора биологического материала, методы микробиологического и иммунологического обследования и статистические методы обработки результатов.

В результатах собственных исследований, глава 3, диссертантка характеризует когорту обследованных, описывает различия в микробиоте кожи рук здоровых лиц и у больных псориазом, сопоставляет иммунологические параметры в венозной и капиллярной крови группы здоровых. В результате оценки параметров иммунного статуса в венозной и капиллярной крови, взятой из пораженного пальца больных псориазом, выявлены значимые отклонения в 15 субпопуляций из 22 исследованных в капиллярной крови и 12 субпопуляций в венозной крови. При исследовании цитокинового профиля обнаружены значимые отклонения в концентрации 13 цитокинов из 15 исследованных в капиллярной крови и 8 цитокинов венозной крови. На основании выделенных иммунологических параметров проводилась оценка эффективности лечения пациентов топическим глюкокортикостероидом в сравнении с оценкой по дерматологическим индексам PASI и ДИШС. Показано снижение активности псориазического воспаления на фоне проводимой терапии, как по дерматологическим индексам, так и по параметрам иммунитета, однако

через 2 недели после завершения лечения, отмеченные изменения нивелировались, возвращаясь в исходное состояние. Выявленное значимое совпадение оценок по дерматологическим индексам и выделенным параметрам иммунитета свидетельствует об использовании предложенной оценки изменения активности заболевания по иммунологическим параметрам в капиллярной крови.

Диссертация «Сравнительный анализ иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови у пациентов с псориазом» по актуальности, научной новизне, научно-практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует специальности 3.2.7. «Иммунология», а именно следующим её направлениям: 5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний. 6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Заключение

Диссертационная работа Сенниковой Светланы Валерьевны «Сравнительный анализ иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови у пациентов с псориазом», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. «Иммунология» представляет собой актуальную, законченную, самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача, имеющая существенное значение для иммунологии: выявление значимых параметров иммунитета для оценки активности псориазического воспаления, разработка простого и удобного способа оценки местного иммунитета у больных псориазом для оценки эффективности терапии.

Диссертация «Сравнительный анализ иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови у пациентов с псориазом» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также достоверности полученных результатов полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842 (с изменениями и дополнениями от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г., 16 октября 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Сенникова Светлана Валерьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. «Иммунология».

Официальный оппонент:
Ведущий научный сотрудник научного
клинического отдела дерматологии
Государственного бюджетного
учреждения Свердловской области
«Уральский научно-исследовательский
институт дерматовенерологии и
иммунопатологии», доктор
медицинских наук, профессор

« 20 » марта 2025

Филимонкова Нина Николаевна

Подпись Н.Н.Филимонковой заверяю
Начальник отдела кадров

Л.С. Петрунина

Филимонкова Нина Николаевна, доктор медицинских наук (14.00.36 – аллергология и иммунология, 14.00.11. – кожные и венерические болезни), профессор, ведущий научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии Государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», (ГБУ СО "УрНИИДВиИ"), 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8. Сайт: www.urniidvi.ru/Адрес электронной почты: nnfil2008@mail.ru, Телефон: +7(343) 218-33-71.

Отзыв официального оппонента Филимонковой Н.Н. поступил «21» марта 2025 г.

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01



Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлена «21» марта 2025 г.

Соискатель



С.В. Сенникова