

 «УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе ФГАОУ
ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
 Минздрава России
(Пироговский Университет) доктор
биологических наук, профессор РАН
 Д.В. Ребриков
«24» марта 2025

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Сенниковой Светланы Валерьевны «Сравнительный анализ иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови у пациентов с псориазом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы выполненной работы

Проблема иммунодиагностики и иммунотерапии аутоиммунной патологии в последние годы становится все более актуальной. С одной стороны наблюдается увеличение продолжительности жизни во всем мире, а распространенность аутоиммунной патологии среди населения старшего возраста значимо выше, чем среди молодого населения. С другой стороны различные неблагоприятные факторы, и, в том числе, перенесенный COVID-19 и другие инфекционные патологии индуцируют старт аутоиммунных заболеваний. На сегодняшний день стало понятно, что даже в пределах одной нозологии у разных пациентов могут быть разные варианты иммунопатогенеза заболевания. Этот факт приобретает все большее значение в связи с расширением спектра узконаправленных генноинженерных

препаратов, воздействующих на одну конкретную молекулу, используемых в терапии аутоиммунных заболеваний. Поэтому крайне важно иметь возможность персонифицированной оценки варианта иммунопатогенеза у каждого больного для подбора ему наиболее адекватной терапии. Обычно для оценки состояния иммунитета у человека используют определение уровня субпопуляций мононуклеаров, цитокинового профиля, антител и других параметров в венозной крови. Однако следует помнить, что аутоиммунное воспаление происходит не в венозной крови, а в пораженной ткани, и подавляющее большинство вовлеченных в этот процесс клеток находится именно в зоне поражения. Во всем мире возрастает интерес к исследованию именно параметров местного иммунитета, наиболее точно отражающих конкретный аутоиммунный процесс. В связи с вышесказанным, диссертация Сенниковой Светланы Валерьевны, направленная на разработку метода исследования местного иммунитета у больных псориазом, поиск параметров иммунитета, характеризующих особенности иммунопатогенеза псориаза, позволяющего контролировать и оценивать эффективность местной терапии у псориатических больных является, несомненно, актуальной и своевременной.

Новизна полученных результатов и выводов

В результате проведенной работы удалось показать, что у здоровых взрослых нет различий в параметрах субпопуляционного состава мононуклеаров и концентрации цитокинов между венозной и капиллярной кровью за исключением уровней Т- и В-клеток памяти, повышенных в капиллярной крови, что связано с накоплением клеток памяти в барьерных тканях в норме. Это позволило адекватно сопоставлять параметры венозной и капиллярной крови у больных псориазом и дает основание для других исследователей использовать капиллярную кровь для оценки иммунитета.

Впервые показано, что определение иммунологических параметров в капиллярной крови у больных псориазом более информативно, чем в венозной крови. Так в капиллярной крови больных псориазом выявлены значимые отклонения в уровнях 15 из 22 субпопуляций мононуклеаров и 13 из 15

определявшихся цитокинов от соответствующих уровней в капиллярной крови здоровых, а в венозной крови – только в 12 из 22 субпопуляций и 8 из 15 цитокинов.

Впервые доказано, что для наблюдения изменений в уровнях иммунологических параметров в процессе лечения больных псориазом наиболее информативным является оценка этих параметров именно в капиллярной крови. Показано, что лечение топическим стероидом оказывает лишь временное положительное воздействие, а после завершения лечения иммунологические параметры вновь возвращаются к исходному уровню.

Апробация работы и публикации

Основные результаты исследования были доложены на 7 международных и российских конференциях, трижды доклады занимали 1-2 место в конкурсе работ молодых ученых и опубликованы в 5 научных работах в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 5 из них в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI. Получен и опубликован 1 патент.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертация Сенниковой С.В. характеризуется комплексным подходом к решению поставленных задач. Результаты диссертационного исследования получены с помощью современных адекватных методов исследования, обладающих высокой чувствительностью и объективностью регистрации данных. Полученные результаты обработаны с применением общепринятых методов математической статистики, их достоверность подтверждена. Количество обследованных лиц, достаточно для получения достоверных результатов. Положения, выносимые на защиту корректно доказываются и

подтверждаются полученными результатами. Выводы обоснованы, вытекают непосредственно из экспериментальных данных, полученных диссертантом, и в полной мере отражают результаты исследований.

Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности

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.

Диссертационная работа Сенниковой С.В. изложена на 164 страницах, иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками и 3 приложениями. Список литературы содержит 334 источника, из них работ отечественных авторов – 51, зарубежных авторов – 283. Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует ее основным положениям. Замечаний по автореферату нет.

Значимость полученных соискателем результатов для развития медицинской отрасли науки

В результате проведенной работы предложен простой и удобный способ оценки местного иммунитета по анализу субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи очага псориазического воспаления. Получен патент «Способ определения и оценки местного иммунитета у больных псориазом» (Патент RU 2804243). Определение параметров иммунитета в

капиллярной крови оказалось более информативным, чем определение таких параметров в венозной крови. Показано, что на местном уровне в псориатический процесс вовлечены практически все известные субпопуляций хелперов, при этом значимо повышенный уровень Treg не сопровождается усилением продукции IL-10, что объясняет хроническое прогрессирование аутоиммунного процесса при псориазе. Хотя псориаз традиционно считается Т-клеточной патологией, показана активная вовлеченность В-клеточного звена в иммунопатогенез псориаза. Выявлено активное участие эпителиальных клеток в поддержании воспаления в псориатической бляшке за счет синтеза ими IL-25 и IL-33, формирующих петлю положительной обратной связи с иммунокомпетентными клетками. Полученные данные существенно дополнили картину иммунопатогенеза хронического воспаления в псориатической бляшке.

Показано, что капиллярной крови, взятой в 2 микроветы по 200 мкл достаточно для определения параметров клинического анализа крови, 22 субпопуляций мононуклеаров и 15 цитокинов, то есть достаточно широкого спектра иммунологических параметров.

Рассчитаны cut off для параметров клеточного иммунитета и цитокинового профиля в капиллярной крови, взятой рядом с псориатической бляшкой, и венозной крови, что позволяет оценивать степень активности псориатического воспаления.

При оценке субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления установлено, что лечение топическим стероидом дает терапевтический эффект только в процессе лечения и наблюдается эффект отмены препарата как при клиническом, так и при лабораторном анализе. При этом в капиллярной крови наблюдались изменения в концентрациях большего количества цитокинов, чем в венозной.

Результаты работы представляют ценность для будущих исследований в области местного иммунитета барьерных тканей, полезны для дальнейшего поиска новых иммунодиагностических маркеров при оценке иммунного ответа на разных

уровнях не только при псориазе, но и при других воспалительных заболеваниях кожи.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанный метод оценки местного иммунитета в пробе капиллярной крови, взятой вблизи очага воспаления, как для оценки индивидуальных особенностей иммунопатогенеза у конкретного больного, так и для динамического наблюдения результатов проводимой терапии. Кроме того, рассчитанные cut off для параметров местного иммунитета могут быть использованы для оценки активности псориатического воспаления.

Заключение

Диссертационная работа Сенниковой Светланы Валерьевны «Сравнительный анализ иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови у пациентов с псориазом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. «Иммунология» является актуальной, законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих существенное значение для иммунологии: изучено состояние системного и местного иммунитета у больных с псориазом, разработан метод оценки местного иммунитета путем исследования уровней 22 субпопуляций мононуклеаров и 15 цитокинов в капиллярной крови, доказано преимущество исследований параметров местного иммунитета в капиллярной крови, взятой рядом с псориатической бляшкой, по сравнению с венозной кровью.

Диссертация «Сравнительный анализ иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови у пациентов с псориазом» полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года в ред. от

30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 2.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 1.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16 октября 2024 г., а ее автор Сенникова Светлана Валерьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. «Иммунология».

Отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры иммунологии Медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) Ганковской Людмилой Викторовной.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры Иммунологии МБФ, протокол № 62 от 21.03.2025

Профессор кафедры иммунологии
Медико-биологического факультета
Института биомедицины
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),
доктор медицинских наук, профессор


Ганковская Людмила Викторовна

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Ганковской Л.В. удостоверяю.
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
кандидат медицинских наук, д


Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
"Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации 117513, г. Москва, ул. Островитянова,
д. 1, Тел.: 8 (495) 434-14-22. E-mail: rsmu@rsmu.ru, <https://rsmu.ru>

Отзыв ведущей организации – ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – поступил «24» марта 2025 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01



Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлена «24» марта 2025 года

Соискатель



С.В. Сенникова