

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.208.072.05 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.06.2022 г. № 5

О присуждении Меркушовой Екатерине Дмитриевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза» по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология принята к защите 11.04.2022 г. протокол № 4 диссертационным советом Д 208.072.05 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №105/нк от 11.04.2012 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Меркушова Екатерина Дмитриевна, 1991 года рождения, в 2016 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «медицинская биохимия».

В период подготовки диссертации (с 2018г. по 2021г.) Меркушова Екатерина Дмитриевна являлась очным аспирантом кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности старшего преподавателя кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ганковская Людмила Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Нестерова Ирина Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Отзыв положительный. Принципиальных замечаний к работе нет. Имеется вопрос, на который в ходе дискуссии был дан исчерпывающий ответ.

Балмасова Ирина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Принципиальных замечаний к работе нет. Отмеченные недочеты не снижают научного уровня и практической ценности диссертации. Имеется вопрос, на который в ходе дискуссии был дан исчерпывающий ответ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск) в своем положительном заключении, подписанном Мешковой Раисой Яковлевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, и утвержденном Бекезиным Владимиром Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, проректором по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации указала, что диссертационная работа Меркушовой Екатерины Дмитриевны «Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора

медицинских наук, профессора Ганковской Людмилы Викторовны, и содержит решение актуальной научной задачи – изучение механизмов врожденного иммунитета в патогенезе псориаза и имеющей важное значение для развития иммунологии.

По своей актуальности, методическому уровню проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Меркушовой Екатерины Дмитриевны «Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.13г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016г.), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Соискатель имеет 6 опубликованных работы по теме диссертации, в том числе 3 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Публикации посвящены вопросам локальной экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, компонентов инфламмосомных комплексов, провоспалительных цитокинов. Исследование биологического материала, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 1,45 печатных листа и содержит 80% авторского вклада. Оригинальность работы согласно системе «Антиплагиат» составляет 87,1 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Меркушова Е. Д. Роль TLR9 и компонентов инфламмосомного комплекса в иммунопатогенез псориаза / Е. Д. Меркушова, Е. М. Хасанова, О. А. Свитич, Н. В. Баткаева, М. М. Гитинова, Л. В. Ганковская.// Российский иммунологический журнал - 2019 - Т. 13 (22) - №2 - С.406-408.

2. Меркушова Е. Д. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе

псориаза: подходы к таргетной терапии / Меркушова Е. Д., Хасанова Е. М., Ганковская Л. В.// Медицинская иммунология - 2020 - Т. 22 (3) - С.449-458.

3. Меркушова Е.Д. Гиперэкспрессия генов инфламмосомного комплекса NLRP1 и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18 в биоптатах пораженной и непоражённой кожи больных с псориазом / Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В.// Иммунология - 2021 - Т. 42 (1) - С. 21-28.

4. Merkushova E. Overexpression genes of inflammosome complex NLRP1 and cytokines IL-1 β , IL-18 in lesion and unlesion skin patients with psoriasis/ Merkshova E., Khasanova E., Svitich O., Gankovskaya L. Allergy. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress – 2021 – V.4 – P.151-151.

5. Merkushova E.D. Local hyperexpression of inflammasome genes in psoriatic plaque/ Gankovskaya L., Merkushova K., Khasanova E., Svitich O. European journal of immunology Suppl. 17th International Congress of Immunology, Beijing, China - 2019 - V. 49 - P.203.

6. Меркушова Е.Д., Роль инфламмосомного комплекса в патогенезе псориаза / Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М.// Сборник тезисов XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых - 2020 - С.133.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Курбатовой Екатерины Алексеевны - доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией терапевтических вакцин Федерального государственного бюджетное научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

Райкиной Елены Владиславовны - кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Балмасова Ирина Вадимовна и доктор медицинских наук, профессор Нестерова Ирина Вадимовна - ведущие специалисты в области исследования врожденного иммунитета, известные своими работами, по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

предложена концепция о механизмах врожденного иммунитета в патогенезе псориазического воспаления;

показан локальный дисбаланс факторов врожденного иммунитета в коже, пораженной псориазом;

установлена гиперэкспрессия генов распознающих рецепторов *TLR7*, *TLR9*, компонентов инфламмосомного комплекса *NLRP1*, *CASP1*, *CASP5* и генов цитокинов *IL1B*, *IL18* в биоптатах пораженной кожи пациентов с псориазом по сравнению с указанными показателями в коже группы сравнения;

установлено увеличение экспрессии генов *TLR9*, *NLRP1*, *CASP5*, *IL18*, как в псориатическом очаге, так и в биоптатах визуально здоровой кожи у пациентов с псориазом, что указывает на системность воспалительного процесса;

выявлено, что наличие у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением псориаза гомозиготного варианта ТТ в гене *TLR9* (rs187084) увеличивает риск развития псориатического артрита.

предложен набор иммунологически значимых маркеров врожденного иммунитета у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением псориаза: *TLR9*, *NLRP1*, *CASP1*, *CASP5*, *IL18*, гиперэкспрессия которых характерна для псориатического процесса.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

полученные данные вносят сведения об участии врожденного иммунитета в патогенезе псориаза и псориатического артрита;

дополнены представления об аутовоспалительном компоненте в формировании псориатического воспаления;

расширено понимание участия инфламмосомного комплекса NLRP1 в развитии псориаза и показан его существенный вклад в развитие локального псориатического воспаления;

показан дисбаланс функционирования врожденного иммунитета как пораженной псориазом, так и в визуально здоровой коже, который проявляется в гиперэкспрессии *TLR9*, *NLRP1*, *CASP1*, *CASP5*, *IL18*;

подтверждена гиперэкспрессия *TLR9*, *CASP5* в биоптатах пораженной кожи по сравнению с показателями неизменённой кожи.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработанный подход к оценке врожденного иммунитета у пациентов с псориазом внедрен в практическую деятельность амбулаторного отделения клиники «Личный доктор - ООО Родина». Определение экспрессии генов врожденного иммунитета рецептора *TLR9*, а также компонентов

инфламмосомных комплексов *NLRP1*, *CASP1* и цитокинов *IL1B*, *IL18* в биоптатах пораженной и непоражённой кожи пациентов с псориазом может быть использовано в качестве потенциальных маркеров прогрессирования и распространения воспалительного процесса при псориазе и прогноза его течения;

определен полиморфный маркер в гене *TLR9* (rs187084) для генетического тестирования пациентов с псориазом для выявления риска развития псориатического артрита.

полученные в результате исследования результаты внедрены в учебную деятельность кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены с применением современных методов молекулярной биологии, использована полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с предшествующей обратной транскрипцией, полимеразная цепная реакция с Taqman-зондами, а также иммуногистохимическое окрашивание. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании и достаточном объеме клинического материала, задачи соответствуют поставленной цели, результаты отображены корректно;

научная гипотеза о вовлечении врожденного иммунитета в патогенезе псориаза подтверждена проведенным исследованием и логично вытекает из полученных результатов;

использованы необходимые критерии статистического анализа, выполненные в специализированных программах Statistical 10, GraphPad Prism;

установлено, что полученные в диссертационном исследовании результаты дополняют современные научные представления о механизмах врожденного иммунитета в патогенезе псориаза.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения исследования – планировании работы, написании обзора литературы,

проведении пробоподготовки ДНК/РНК, обратной транскрипции, постановки полимеразной цепной реакции, обработке и анализе полученных данных, написании научных статей.

Диссертация Меркушовой Екатерины Дмитриевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 14 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Меркушовой Екатерине Дмитриевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН


Порядин Геннадий Васильевич

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент


Кузнецова Татьяна Евгеньевна

15.06.2022г.

