

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Балмасовой Ирины Петровны, ведущего научного сотрудника 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 на диссертацию МЕРКУШОВОЙ Екатерины Дмитриевны на тему: «Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Меркушовой Е.Д. посвящена роли врожденного иммунитета в патогенезе псориаза. Псориаз представляет собой сложное гетерогенное заболевание, связанное с нарушением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, сопровождающееся хроническим воспалением. На современном этапе исследования данной проблематики большое количество работ сконцентрированы на изучении патогенеза псориаза, в том числе на изучении роли врожденного иммунитета. Комплексный подход к оценке распознающих рецепторов и эффекторных молекул у пациентов с псориазом несомненно играет важную роль в уточнении иммунных механизмов развития воспаления при псориазе, разработке новых подходов к лечению и прогнозированию развития осложнений.

### **Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В работе была впервые проведена комплексная оценка показателей врожденного иммунитета, включая экспрессию генов распознающих рецепторов (*TLR7*, *TLR9*), генов инфламмосомных комплексов *NLRP1* (*NLRP1* и *CASP5*) и *NLRP3* (*NLRP3*, *ASC*, *CASP1*) и цитокинов *IL1B*, *IL18*. Показана гиперэкспрессия компонентов врождённого иммунитета в биоптатах пораженной и визуально здоровой кожи пациентов с псориазом.

Было проанализировано распределение полиморфных маркеров генов распознающих рецепторов *TLR7* и *TLR9* с выявлением потенциального маркера развития псориатического артрита у пациентов с псориазом. Полученные данные позволяют уточнить роль механизмов врожденного иммунитета в иммунопатогенезе псориаза, течении и прогнозе заболевания, развитии осложнений.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные автором результаты сопоставимы с литературными данными с привлечением множества литературных источников и представляют большой научный и практический интерес в плане диагностики заболевания, прогнозирования тяжести состояния и развития осложнений. В работе показана целесообразность проведения комплексного исследования показателей врожденного иммунитета при обследовании больных с псориазом, основанного на определении экспрессии генов распознающих рецепторов (*TLR9*), компонентов инфламмосом (*NLRP1*, *CASP5*, *CASP1*), а также генов цитокинов *IL1B*, *IL18* в биоптатах пораженной и непоражённой кожи пациентов с псориазом. Значение *TLR9*, *CASP5*, *IL-18* было подтверждено иммуногистохимическим исследованием, что указывает на их несомненный вклад в иммунопатогенез псориаза. Исследование генотипа полиморфного маркера rs187084 *TLR9* даст возможность своевременного прогнозирования развития псориатического

артрита у пациентов с псориазом. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, базируются на результатах собственного исследования и могут быть использованы в работе врачей дерматологов.

### **Достоверность и апробация результатов исследования**

Достоверность научных положений и обоснованность выводов обеспечены в работе достаточной выборкой пациентов. Для реализации исследовательской работы были выбраны методики, адекватные задачам исследования. При этом планирование и проведение исследований, направленных на реализацию поставленных задач, осуществлялось на основе комплекса современных методов и подходов.

Для обработки полученных результатов выбраны необходимые статистические методы и критерии, подтверждающие достоверность проведенных исследований. Основные положения диссертации сформулированы четко, вытекают из содержания работы и отражают суть проведенного исследования. Полученные результаты логично подводят к сформулированным выводам и полностью соответствуют поставленным задачам.

### **Оценка содержания и завершенности научно-квалификационной работы**

Диссертационная работа Меркушовой Е.Д. построена по классической схеме оформления научных публикаций и состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, Результатам и обсуждения, а также заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 117 страницах, содержит 19 рисунков и 7 таблиц. Список литературы включает 182 библиографических источника, в том числе 5 отечественных и 177 зарубежных публикаций.

Объем и оформление диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Во введении четко

сформулированы цели, задачи, актуальность, новизна исследования и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы в полном объеме представлены существующие современные представления о роли факторов врожденного иммунитета в патогенезе псориаза. Подробно описано участие паттерн-распознающих рецепторов в развитии псориатического воспаления, а также известные на данный момент полиморфизмы генов, обеспечивающие генетическую предрасположенность к псориазу и псориатическому артриту.

В разделе по материалам и методам указаны критерии включения исследуемых лиц в диссертационную работу. При выполнении работы наблюдалось достаточное количество больных с псориазом (139 человек), пациентов с псориатическим артритом (29 человек), здоровых доноров (60 человек). Подробно описаны применяемые в работе методы: метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для анализа экспрессии генов *TLR7*, *TLR9*, *NLRP1*, *CASP5*, *NLRP3*, *ASC*, *CASP1*, *IL1B*, *IL18*, а также для определения аллелей полиморфных маркеров *TLR7* и *TLR9*; для оценки содержания *TLR9*, *CASP5*, *IL-18* применялся иммуногистохимический метод.

В главе «Результаты и обсуждение» проведен анализ полученных данных по экспрессии генов распознающих рецепторов *TLR7*, *TLR9*, генов компонентов инфламماسомных комплексов *NLRP1*, *NLRP3*, а также воспалительных цитокинов *IL1B*, *IL18*. Необходимо отметить, что данные, полученные в результате использования иммуногистохимического метода, подтверждают усиление экспрессии белковых продуктов исследуемых генов. Кроме того, описана ассоциация полиморфизма гена *TLR9* rs187084\*Т с развитием псориатического артрита у пациентов с псориазом. Эти данные подтверждают вклад изученных факторов врожденного иммунитета в иммунопатогенез псориаза. Результаты сопровождаются наглядными таблицами, графиками и иллюстрациями.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 публикации в реферируемых журналах ВАК. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования. Автореферат в полном объеме содержит сведения по основным положениям диссертации, выводам и практическим рекомендациям.

Принципиальных замечаний по работе нет, хотя встречаются отдельные опечатки и неудачные выражения. Однако, отмеченные недочеты не снижают научного уровня и практической ценности рецензируемой диссертации.

В качестве дискуссии можно предложить следующий вопрос:

Как Вы полагаете, могут ли результаты, полученные Вами в процессе выполнения диссертационного исследования, оказать влияние на разработку в дальнейшем новых подходов к лечению псориаза?

### **Заключение**

Актуальность темы, степень обоснованности выводов и научных положений работы, достоверность и новизна результатов позволяют заключить, что диссертация Меркушовой Екатерины Дмитриевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по углубленному изучению механизмов врожденного иммунитета в патогенезе псориаза, что имеет важное значение для специалистов по шифру 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации No 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации No335 от 21.04.2016г., No748 от 02.08.2016г., No 650 от 29.05.2017г., No 1024 от 28.08.2017г., No 1168 от

от 01.10.2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук (специальность 14.03.09),  
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

**Балмасова Ирина Петровна**

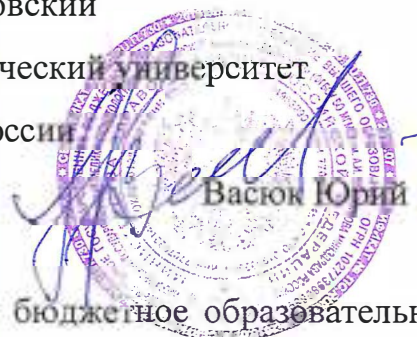


Дата «12» мая «2022»

Подпись д.м.н., профессора Балмасовой И.П. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский  
государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

д.м.н., профессор



**Васюк Юрий Александрович**

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здра-  
воохранения Российской Федерации, 129110, г. Москва, ул. Делегатская д.20  
стр.1; тел. +7(495)609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru