

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор В.В. Бекезин

« 16 » мая 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о значимости диссертационной работы Меркушовой Екатерины Дмитриевны на тему: «Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность диссертационной темы

Рецензируемая работа посвящена одной из наиболее актуальных тем фундаментальной и клинической иммунологии - изучению механизмов врожденного иммунитета в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности псориаза. В последние годы был достигнут заметный прогресс в понимании важнейших биологических и иммунологических путей, участвующих в развитии псориаза. Исследования показали, что в патогенезе псориазического воспаления принимают участие компоненты адаптивной иммунной системы, что обеспечивает развитие аутоиммунной реакции. Однако, врожденный иммунитет, являясь первой линией защиты организма, играет ключевую роль в организации воспаления и активации иммунного ответа. Кроме того, именно врожденный иммунитет вносит основной вклад в

развитие аутовоспалительных процессов в патогенезе псориатического воспаления. Это делает псориаз уникальным заболеванием, в котором сосуществуют как аутоиммунные, так и аутовоспалительные реакции.

Детальное изучение участия врожденного иммунитета в индукции псориатического воспаления позволит выявить потенциальные мишени для диагностики и таргетной терапии псориаза. В связи с вышеизложенным диссертационная работа Меркушовой Е.Д. чрезвычайно актуальна для фундаментальной науки и практического здравоохранения.

Соответствие темы и содержания диссертационной работы научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология», а именно, пункту 1 – «Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты», пункту – 2 «Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии)».

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Меркушовой Е.Д. выполнена на базе и в рамках основных направлений научной деятельности кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на IV Объединенном иммунологическом форуме (г. Новосибирск - 2019), конференции с международным участием «Вакцинология как ответ биологическим угрозам», 17th International Congress of Immunology (Beijing, China, 2019), EAACI Congress (Madrid-Krakow, 2021).

Новизна исследования и полученных результатов

В данной диссертационной работе проведено комплексное изучение компонентов врожденного иммунитета распознающих рецепторов (TLR7,

TLR9), инфламмасомных комплексов (NLRP1, NLRP3, ASC, CASP1, CASP5), цитокинов (IL-1 β , IL-18) в биоптатах пораженной и визуально здоровой кожи пациентов с псориазом. В исследовании показано, что в непораженной псориазическим воспалением коже наблюдается гиперэкспрессия компонентов врожденного иммунитета, что позволяет предположить нарушение механизмов иммунной системы в визуально здоровой коже без клинических признаков. Изменение экспрессии TLR9, CASP5, IL-18 было подтверждено иммуногистохимическим исследованием. Полученные результаты, представленные в диссертации Меркушовой Е.Д. свидетельствуют о вовлечении врожденного иммунитета, в частности, инфламмосомных комплексов, в патогенез псориаза, что расширяет научные представления о молекулярных механизмах развития заболевания. Полученные результаты имеют большой научный и практический интерес для разработки специфической таргетной терапии псориаза.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость научной работы заключается в том, что полученные результаты исследования дополняют современные представления о роли врожденного иммунитета в развитии псориаза с установлением ключевых дефектов функционирования инфламмасомных комплексов. Показана роль компонентов инфламмосом в патогенезе псориазического воспаления.

Практическая значимость исследований определяется возможностью использования диагностических подходов в клинической практике для определения предрасположенности к развитию псориаза. Наличие гомозиготного варианта ТТ генетического полиморфизма распознающего рецептора *TLR9* (rs187084) увеличивает риск развития псориаза у здоровых людей и псориазического артрита и у пациентов с псориазом. Исследование экспрессии генов в здоровой и пораженной коже пациентов с псориазом позволит предсказать распространение псориазического воспаления и в

соответствии с этими данными принять решение о необходимости изменения в терапии заболевания.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Научные положения, выводы и заключения, сформулированные в диссертационном исследовании Меркушовой Е.Д. обоснованы достаточным количеством материала, использованием информативных методов диагностики, современного оборудования, комплексного подхода к оценке иммунной системы. Объективность и высокая доказательность полученных результатов, обоснованность заключений и выводов основывается на анализе установленных данных и их статистической обработке с использованием современных методов статистического анализа и программного обеспечения.

Основные положения, выносимые на защиту, обоснованы, четко сформулированы и адекватны поставленной цели и задачам исследования. Выводы, заключения и практические рекомендации диссертационной работы закономерно вытекают из положений, защищаемых автором, основаны на достоверных данных и отражены в тексте диссертации, согласуются с современными научными представлениями, имеют несомненное научное и практическое значение.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация Меркушовой Е.Д. изложена на 117 страницах, написана в традиционном стиле. Работа хорошо структурирована и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Содержит наглядный материал: 19 рисунков и 7 таблиц. Библиографический список сформирован из 182 литературных источников, из них 5 отечественных работ и 177 зарубежных.

Во «Введении» обоснована актуальность выбранной темы исследования, определены цель и задачи, сформулированы научное направление, научная концепция и положения, выносимые на защиту. Отражены теоретическая и практическая значимость, вытекающие из новизны результатов, полученных в ходе исследования.

В обзоре литературы автор подробно рассматривает этиологически значимые триггеры развития псориаза, клинические формы заболевания и особенности клинической картины. Особое внимание в обзоре литературы уделено эволюции взглядов и современным представлениям об иммунопатогенезе псориаза, а также вклада генетических факторов в развитие заболевания. Детально описаны строение Толл-подобных рецепторов и инфламмасомных комплексов, пути их активации и роль в патогенез псориаза и псориатического артрита. Приведенные литературные данные обосновывают необходимость дальнейших научных изысканий по изучаемой проблематике.

Вторая глава «материалы и методы» включает описание групп исследования, используемых методов исследования, включающих комплексный подход к оценке компонентов врожденного иммунитета на генном, транскрипционном и белковом уровнях. В работе использованы методы полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной транскрипцией для исследования уровней экспрессии изучаемых генов, а также ПЦР с Taqman пробам для выявления генетических полиморфизмов. Определение белковых продуктов в биоптатах кожи пациентов с псориазом было выполнено с помощью иммуногистохимического окрашивания. Представленный дизайн исследования в полной мере отражает этапность исследований для раскрытия поставленных целей и задач.

В следующих главах отражены результаты собственных исследований и их обсуждение. Показана гиперэкспрессия генов распознающих рецепторов TLR7, TLR9 в биоптатах кожи пациентов с псориазом, выявлено усиление

экспрессии TLR9 как в пораженной, так и непораженной коже, что может свидетельствовать о системном нарушении в механизмах врожденного иммунитета при псориатическом процессе. Следующие главы посвящены оценке экспрессии генов компонентов инфламماسомных комплексов NLRP1 и NLRP3 и процессируемых ими цитокинов IL1B, IL18. Полученные результаты свидетельствуют о значимом вовлечении инфламماسом в развитие аутовоспалительной составляющей псориатического воспаления. В следующей главе описаны результаты иммуногистохимического окрашивания биоптатов визуально здоровой и пораженной псориазом кожи, что подтверждает активную экспрессию TLR9, CASP5, IL-18, усиление транскрипции которых было показано в предыдущих главах. В совокупности полученные данные об экспрессионном профиле кератиноцитов псориатического очага и здоровой кожи могут быть основой для разработки таргетной терапии псориаза в связи с их значительным вкладом в патогенез заболевания. Следующая глава посвящена анализу распределения у пациентов с псориазом и псориатическим артритом генетических полиморфизмов TLR7 rs179009 и TLR9 rs187084.

В главе «Заключение» автор обобщает полученные результаты, что позволяет представить работу как цельное законченное исследование, посвящённое решению актуальной проблемы – изучение механизмов врожденного иммунитета в патогенез псориаза.

Диссертация написана грамотным языком и имеет структурную и логическую последовательность в изложении, научную и практическую ценность. Выводы убедительно аргументированы, соответствуют целям и задачам диссертационного исследования, подтверждают предложенную концепцию.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми к нему требованиями.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации

По теме диссертации опубликована 6 научных работ, из них 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК.

Заключение

Диссертация Меркушовой Екатерины Дмитриевны на тему «Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи о значении распознающих рецепторов врожденного иммунитета, инфламмосомных комплексов, воспалительных цитокинов в патогенезе псориазического воспаления, что имеет важное значение для специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

По 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 порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г, №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Меркушова Екатерина Дмитриевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

