

Отзыв

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

Актуальность избранной темы

В последние годы для лечения широкого круга заболеваний стали активно применяться генно-инженерные препараты, имеющие узконаправленное действие, например антицитокиновые моноклональные антитела. Эффективное лечение такими препаратами зависит от точного знания иммунопатогенеза заболевания. Казалось бы, в мире имеется достаточное количество исследований различных иммунологических параметров при разных нозологиях, но на практике оказалось, что даже в пределах одной нозологии у части людей терапия оказывается высоко эффективной, а у других продолжается прогрессирование заболевания. Это свидетельствует о том, что в пределах одной нозологии может быть несколько вариантов иммунопатогенеза и подтверждает необходимость персонализированного подхода и тщательного иммунологического обследования каждого больного перед назначением иммуномодулирующей терапии. Большинство представлений об иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний получено либо на модельных животных, либо при анализе венозной крови. Оба подхода имеют свои недостатки. Так моделирование заболевания на животных не всегда подходит для исследования эффекта терапии, поскольку у мышей общеизвестные модели таких заболеваний, как рассеянный склероз, язвенный колит или псориаз завершаются самопроизвольным выздоровлением животных. Исследование венозной крови также не вполне адекватно, т.к. клетки иммунной системы, вовлеченные в аутоиммунный процесс, находятся не в крови, а в очаге воспаления. Использование метода биопсии для анализа местных реакций в очаге воспаления не является рутинным.

В связи с вышесказанным диссертационная работа Сенниковой Светланы Валерьевны, направленная на разработку простого и удобного

способа исследования местного иммунитета при псориазе и выявление значимых предикторов для оценки активности аутоиммунного воспаления и эффективности его терапии является актуальной.

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. 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.

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 процесса 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 синтеза ими цитокинов в псориатической бляшке. Доказано, что на местном уровне в псориатический процесс вовлечены практически все известные субпопуляции хелперов. Выявлено значимое повышение уровня Treg и Breg, которые образуют петлю положительной обратной связи и должны участвовать в торможении аутоиммунного процесса. Показано, что повышение уровня регуляторных субпопуляций не сопровождается усилением продукции IL-10, что позволяет предположить неспособность противовоспалительного звена затормозить хроническое прогрессирование аутоиммунного процесса при псориазе.

Показано участие В-клеточного звена в иммунопатогенезе псориаза, несмотря на то что это заболевание считается преимущественно Т-клеточным. Обнаружен повышенный уровень В1-клеток в зоне псориатического воспаления, что свидетельствует, по-видимому, о вовлеченности 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. Установлено, 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.

Диссертация имеет важное практическое значение: 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, что позволяет оценить активность иммунной системы при псориазе.

В процессе лечения топическим стероидом и после его отмены установлено, что предложенный метод оценки адекватно выявляет наличие терапевтического эффекта препарата. Результаты проведенных лабораторных анализов в капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, четко совпадают с результатами клинического наблюдения, что дает основание для использования предложенного метода для мониторинга терапевтического эффекта при исследовании различных препаратов.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнения. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных микробиологических, молекулярно-генетических, иммунологических 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, являются логически обоснованными, полученные данные сопоставлены с результатами других исследователей.

Результаты диссертационной работы 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.

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

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Сенниковой С.В. построена по общепринятому плану и состоит из введения, где сформулированы актуальность и степень разработанности темы, цели и задач исследования, научной новизны, теоретической и практической значимости, положений, выносимых на защиту; обзора литературы, в котором подробно описан псориаз, его иммунопатогенез и методы лечения; в главе «Материалы и методы» описаны обследованные когорты, примененные методы исследования и статистическая обработка результатов.

В главе 3 «Результаты исследований» выявлено отсутствие значимых различий между параметрами клинического анализа капиллярной и венозной крови, что позволило в дальнейшем трактовать обнаруженные далее различия в уровнях некоторых субпопуляций крови как результат целенаправленной миграции этих клеток в зону воспаления и вовлеченностью этих клеток в иммунопатогенез псориаза. Описаны изменения в спектре микробиоты кожи в очагах воспаления у псориазных больных, что рассматривается как один из триггерных механизмов псориаза. При исследовании субпопуляционного состава мононуклеаров периферической крови из 22 исследованных субпопуляций были выявлены значимые изменения для 15 субпопуляций в капиллярной крови и для 12 субпопуляций в венозной крови больных псориазом.

по сравнению со здоровыми. Однако рассчитать cut off удалось для 13 параметров капиллярной и 9 параметров венозной крови. Из 15 изученных цитокинов в капиллярной крови больных псориазом были обнаружены значимые отклонения в концентрации 13 цитокинов, и только 8 цитокинов в венозной крови. Cut off был рассчитан для 13 параметров капиллярной и 4 параметров венозной крови.

При лечении больных топическим глюкокортикоидом на фоне клинического улучшения, согласно дерматологическим индексам PASI и ДИШС, отмечалось снижение как изначально повышенных уровней субпопуляций мононуклеаров, так и концентрации цитокинов, однако через 2 недели после отмены лечения большинство параметров вернулось к исходно повышенному уровню. При этом в капиллярной крови наблюдались изменения в концентрациях большего количества цитокинов, чем в венозной, что было сопоставимо с динамикой дерматологических индексов. В заключении полученные результаты сопоставляются с данными других авторов.

Диссертация «Сравнительный анализ иммунологических параметров в капиллярной и венозной крови у пациентов с псориазом» 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.

Заключение

Диссертационная работа Сенниковой С.В. «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 является актуальной, законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для иммунологии: исследованы особенности иммунопатогенеза заболевания у пациентов с псориазом с целью обоснования топической терапии.

Диссертация по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также достоверности полученных результатов

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 (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.), а ее автор Сенникова Светлана Валерьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

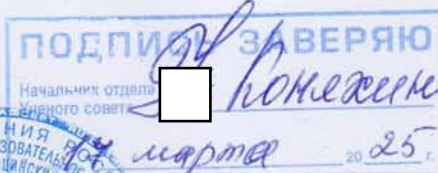
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры организации и управления в
сфере обращения лекарственных средств
Института профессионального образования
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет) Министерства здравоохранения РФ



И.Г. Козлов

Козлов Иван Генрихович, доктор медицинских наук (14.00.36 – Клиническая иммунология, аллергология), профессор; профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Сайт: www.sechenov.ru. Эл. почта: rectorat@staff.sechenov.ru, Тел.: +7 (495) 609-14-00



Отзыв официального оппонента Козлова И.Г. 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