ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Анны Александровны Барило «Сравнительная клинико-иммунологическая и генетическая характеристика псориаза и псориатического артрита», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность работы. Несмотря на наличие значительных успехов, достигнутых в изучении псориаза, данное заболевание остается важной медико-социальной проблемой. Согласен с утверждением автора, что широкая распространенность, неуклонный рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение заболевания с частыми обострениями, приводящее к временной утрате трудоспособности и инвалидизации, а также отсутствие эффективных методов лечения определяют актуальность изучения псориаза (ПС). За последние годы значительно увеличилась частота возникновения тяжелых и резистентных к проводимой терапии клинических форм заболевания, таких как псориатический артрит (ПсА). При отсутствии своевременного лечения у больных ПсА наблюдается прогрессирующее поражение суставов и серьезные ограничения физической активности, ведущие к инвалидизации, что обуславливает актуальность изучения данной проблемы. Несмотря на достигнутые успехи в изучении иммунопатогенеза ПС и ПсА в клинической практике отсутствуют четкие иммунологические маркеры прогрессирования заболевания с формированием его тяжелых форм. Разнообразие механизмов, приводящих к развитию ПсА, указывает на необходимость анализа цитокинов, основных регуляторов иммунного ответа, продукция которых является генетически детерминированной и зависит от изменения структуры кодирующих их генов. В связи с этим, тот факт, что Анна Александровна Барило поставила целью своей работы проведение сравнительной клинико-анамнестической и иммуногенетической характеристики псориаза и псориатического артрита, имеет не только большое научное, но и прикладное значение.

Объём и структура диссертации. Диссертация написана по

классическому плану, и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», собственных данных, отраженных в четырех главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста. В список литературы включено 254 источника (66 отечественных и 188 иностранных). Работа хорошо иллюстрирована таблицами (30) и рисунками (10).

Во введении отражена актуальность изучаемой проблемы, четко определены цель и задачи исследования, научная новизна. Изложены положения, выносящиеся на защиту, а также практическая значимость проведенной работы. Перечень поставленных в диссертации задач свидетельствует о правомерности и целесообразности избранного подхода к исследуемой проблеме.

Научная новизна работы обусловлена тем, что установлены изменения иммунологических и генетических показателей в зависимости от степени тяжести клинических проявлений псориаза и псориатического артрита. Проведено комплексное исследование содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от степени тяжести псориаза и псориатического артрита. Изучены полиморфные варианты промоторных регионов генов цитокинов *(C-590T IL4, C-597A IL10)* и их ассоциация со степенью тяжести клинических проявлений псориаза и псориатического артрита.

Формулируя **практическую значимость** работы, автор отмечает, что выявленные изменения иммунологических показателей при псориазе и псориатическом артрите указывают на наличие как общих по отношению к контролю, так и межгрупповых различий. Особенности иммунологических параметров при псориазе и псориатическом артрите свидетельствуют о наличии сопряженности изменений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета со степенью тяжести заболевания. Определение полиморфных

вариантов промоторного региона *C-590T (rs 2243250)* гена *IL4* и *C-597A (rs 1800872)* гена *IL10* с учетом степени тяжести псориаза и псориатического артрита позволит формировать группы риска прогрессирования патологии.

Изобретены «Способ диагностики псориаза» и «Способ диагностики псориатического артрита». Разработаны методические рекомендации «Алгоритм диагностики псориаза и псориатического артрита: клинические и иммуногенетические предикторы», в которых определены этапы диагностического поиска.

Положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают цель исследования, конкретны и отвечают на поставленные задачи. Автор выдвигает три положения, которые основаны на проведенном обследовании достаточного числа больных псориазом и псориатическим артритом. Представленные положения можно считать доказанными и обоснованными

Глава первая представляет аналитический **обзор литературы**. Глава удачно разбита на разделы. Первый раздел посвящен факторам риска развития псориаза и псориатического артрита. Отмечено, что многообразие предрасполагающих факторов и противоречивые сведения о них определяют необходимость изучения анамнестических и клинических особенностей ПС и ПсА. Во втором разделе описаны клинико-анамнестические особенности псориаза и псориатического артрита. В третьем разделе подчеркивается роль функционального состояния гепатобилиарной системы при псориазе и псориатическом артрите как одного из ведущих органов-мишеней, вовлеченных в системный псориатический процесс. Четвертый раздел посвящен вопросам иммунореактивности и цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий при псориазе и псориатическом артрите. Рассмотрена биологическая роль и данные о содержании ключевых цитокинов (TNF-α, IL-4, IL-6, IL-10), играющих роль в патогенезе заболевания. Отмечено, что в настоящее время не существует общепринятого мнения об уровне ключевых цитокинов, вовлеченных в патогенез ПС и ПсА. В пятом разделе главы описан полиморфизм генов цитокинов IL-4 и IL-10 при псориазе и псориатическом артрите. Приводятся данные об изучение

ассоциативной связи полиморфизма промоторных регионов *C-590 IL4* и *C-597A IL10* с уровнем продукции IL-4 и IL-10. Глава написана в полемическом стиле, логично, литературным языком и хорошо читается.

Вторая глава – «**Материалы и методы исследования**». Набор клинического материала проходил в течение 3 лет. За это время было обследовано 185 больных. Представлено деление по полу, возрасту, форме и генезу заболевания. В работе использованы современные и информативные клинические, иммунологические (включая методы твердофазного иммуноферментного анализа), генетические методы исследования, которые в полной мере позволяют провести всестороннюю оценку клинико-иммунологических и генетических показателей, адекватны поставленным задачам, и соответствуют методическому уровню, предъявляемому к кандидатской диссертации. Результаты обработаны с применением персонального компьютера и соблюдением принципов медико-биологической статистики.

В третьей главе «**Клинико-анамнестическая характеристика псориаза и псориатического артрита**» автором дана характеристика клинических и анамнестических показателей в зависимости от формы заболевания. Представлена клиническая характеристика псориаза и псориатического артрита. Проведена оценка функционального состояния гепатобилиарной системы и липидного спектра периферической крови при псориазе и псориатическом артрите.

В четвертой главе «**Особенности состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести заболевания**» указаны изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Проведен анализ популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови, уровней IgA, IgM, IgG, фагоцитирующих клеток, циркулирующих иммунных комплексов. Установлены характерные изменения иммунологических показателей для псориаза и псориатического артрита по отношению к контролю: повышенное количество в

периферической крови $CD16^+$-лимфоцитов, фагоцитирующих нейтрофилов, сниженное фагоцитарное число, сниженная концентрация в сыворотке крови IgA, IgM, IgG и повышенная концентрация ЦИК-C1q; для псориаза по отношению к контролю дополнительно – повышенное содержание $CD8^+$-лимфоцитов в периферической крови; а для псориатического артрита по отношению к контролю и псориазу – повышенная концентрация ЦИК-C3d в сыворотке крови.

В пятой главе «**Концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и полиморфизм промоторных регионов *C-590T (rs 2243250)* гена *IL4* и *C-597A (rs 1800872)* гена *IL10* при псориазе и псориатическом артрите**», представлены результаты особенностей цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий. Исследована концентрация цитокинов в сыворотке крови больных псориазом и псориатическом артрите. Выявлены изменения концентрации в сыворотке крови прововоспалительных и противовоспалительных цитокинов при псориазе и псориатическом артрите независимо от степени тяжести заболевания: повышенная концентрация IL-6 и сниженная концентрация IL-10, однако при псориатрическом артрите дополнительно определена повышенная концентрация TNF-α и IL-4. Установлена ассоциация псориаза легкой степени тяжести с носительством генотипа *C/C* полиморфизма *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* и *C-597A (rs1800872)* гена *IL10*, а псориаза среднетяжелой степени тяжести – с носительством генотипа *A/A* полиморфизма *C-597A (rs1800872)* гена *IL10*; псориатического артрита среднетяжелой степени тяжести – с носительством генотипа T/T полиморфизма *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* и генотипом *A/A* полиморфизма *C-597A (rs1800872)* гена *IL10*, что свидетельствует о протективной роли генотипа *C/C* и взаимосвязи редких аллелей *(A* и *T)* в процессе прогрессирования патологии. Отмечена взаимосвязь наличия генотипа полиморфизма *C-597A* гена *IL10* с низкой концентрацией IL-10 в сыворотке крови независимо от степени тяжести заболевания: при псориазе – с генотипами *C/A* и *A/A*, при псориатическом артрите – с генотипом *C/C*, что

свидетельствует о генетической детерминированности заболеваний.

В шестой главе «**Корреляционный и дискриминантный анализ показателей у больных псориазом и псориатическим артритом**», описаны выявленные корреляционные связи между показателями липидного профиля, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, цитокинами.

В **заключении** обсуждаются и обобщаются полученные результаты исследования. Убедительно доказано, что имеются как общие, так и частные иммуногенетические особенности в зависимости от степени тяжести псориаза и псориатического артрита, которые можно использовать в качестве дифференциально-диагностических маркеров.

По результатам проведенного исследования автором изданы методические рекомендации «Алгоритм диагностики псориаза и псориатического артрита: клинические и иммуногенетические предикторы». Получены две приоритетные справки на выдачу патентов «Способ диагностики псориаза» и «Способ диагностики псориатического артрита», что значительно повышает практическую и теоретическую ценность работы.

Выводы конкретны и закономерно вытекают из вышеизложенного материала. Практические рекомендации написаны знающим специалистом. Полученные результаты работы могут быть широко использованы в практическом здравоохранении и учебном процессе. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к выполненной работе не имею, но к автору есть ряд вопросов:

1) Учитывая выявленные в ходе исследования значимые клинические, иммунологические и иммуногенетические различия между кожным псориазом и псориатическим артритом, считаете ли Вы, что их нужно рассматривать как различные клинические формы одного заболевания или это отдельные нозологические единицы?
2) В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли Th17-клетк в патогенезе псориаза и псориатического артрита, в том

числе как перспективной терапевтической мишени. Почему Вами не проводилось изучение данной субпопуляции клеток?

Заключение. Диссертация Анны Александровны Барило «Сравнительная клинико-иммунологическая и генетическая характеристика псориаза и псориатического артрита», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена важная, имеющая теоретическое и прикладное значение задача, направленная на оптимизацию дифференциальной диагностики псориаза и псориатического артрита. Диссертация соответствует всем требованиям ВАК РФ, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент,
кандидат медицинских наук,
заместитель директора по научной
и клинической работе,
заведующий лабораторией
патологии соединительной ткани
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной
лимфологии»

Королев Максим Александрович

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук защищена по специальности 14.00.36 – аллергология и иммунология

Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2,
тел. 8 (383) 333-64-09, электронная почта: lymphology@niikel.ru