



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН)

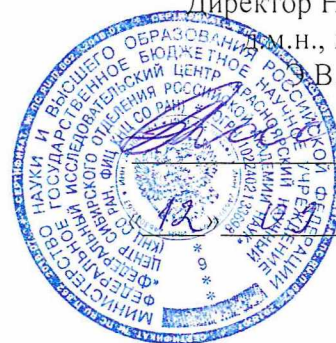
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС)

Партизана Железняк, д. 3Г, Красноярск, 660022
тел.: (391) 228-06-62, факс (391) 228-06-83
e-mail: imprn@imprn.ru, <http://imprn.ru>
ОКПО 04695743, ОГРН 1022402133698,
ИНН/КПП 2463002263/246545001

12.09.2022. № 699-01

УТВЕРЖДАЮ:

Директор НИИ МПС,
д.м.н., профессор
В. Каспаров



2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
обособленное подразделение

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
на диссертационную работу Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺
клеток памяти при вульгарном псориазе», представленную к защите на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая
иммунология, аллергология, 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы работы определяется значительным влиянием вульгарного псориаза на общество вследствие его высокой распространенности (до 2%) и частоты развития коморбидных патологий, таких как псориатический артрит, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ожирение, нежировая болезнь печени, депрессия. Арсенал терапии псориатической болезни в настоящее время представлен топическими глюкокортикостероидами и аналогами витамина D, фототерапией, системными иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклоспорин) и средствами биологической терапии (ингибиторами IL-17, TNF α). Терапия псориаза позволяет добиться ремиссии у части пациентов, однако зачастую она не продолжительна. В связи с этим очевидно, что поиск новых подходов к терапии вульгарного псориаза является актуальной проблемой клинической иммунологии и дерматовенерологии.

Перспективным направлением в терапии аутоиммунных заболеваний является воздействие на определенные типы клеток, участвующие в патогенезе. Установлено, что у

пациентов с аутоиммунной патологией наблюдается накопление клеток памяти. Выявлена взаимосвязь между содержанием $CD4^+$ клеток памяти в периферической крови и уровнем С-реактивного белка и тяжестью течения вульгарного псориаза. Также установлено, что $CD4^+$ резидентные клетки памяти, сохраняющиеся в коже спустя месяцы после достижения ремиссии больными псориазом, имеют общее происхождение с $CD4^+$ циркулирующими центральными клетками памяти. Диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции $CD4^+$ клеток памяти при вульгарном псориазе» посвящена актуальной проблеме иммунологии, дерматовенерологии и медицины в целом – изучению особенностей фенотипа, пролиферации и продукции цитокинов $CD4^+$ клетками памяти у больных вульгарным псориазом и определению взаимосвязи содержания клеток указанной популяции с тяжестью течения заболевания.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа Колеровой А.В. выполнена в лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» и посвящена исследованию роли IL-7 в регуляции $CD4^+$ клеток памяти при вульгарном псориазе. Тема диссертации полностью соответствует научной специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология», согласно паспорту специальности: «медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета (система защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета. Диссертация также соответствует специальности «14.01.10 – кожные и венерические болезни», согласно паспорту специальности «область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и при патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем».

Научная новизна

В работе Колеровой А.В. впервые установлен ряд отличий в экспрессии рецептора IL-7 $CD4^+$ клетками памяти между больными вульгарным псориазом и условно-здоровыми донорами: при вульгарном псориазе наблюдалось накопление $CD4^+$ центральных клеток памяти в периферической крови относительно группы контроля. Также в периферической крови пациентов достоверно меньше $CD4^+$ центральных и эффекторных клеток памяти, экспрессирующих общую гамма-цепь и ко-экспрессирующих альфа-цепь рецептора IL-7 и общую гамма-цепь. К тому же, $CD4^+$ клетки памяти при вульгарном псориазе характеризовались достоверно меньшей продукцией IFN- γ по сравнению с контролем. Впервые показано действие IL-7 на $CD4^+$ клетки памяти у пациентов с вульгарным псориазом: повышалась пролиферация клеток, снижалась экспрессия альфа-цепи и повышалась – общей гамма-цепи.

Научно-практическая значимость исследования

Теоретическая значимость диссертационной работы Колеровой А.В. заключается в получении новых знаний о патогенезе вульгарного псориаза на основе оценки свойств $CD4^+$ клеток памяти, в частности, экспрессии рецептора IL-7, действия на них IL-7.

Практическая значимость работы заключается в оценке возможности использовать $CD4^+$ клетки памяти в качестве мишени для таргетной терапии вульгарного псориаза, а

культуры CD4⁺ клеток памяти – как модель доклинического изучения новых лекарственных препаратов для терапии псориаза. Выявленная взаимосвязь между количеством IL-17⁺CD4⁺ клеток памяти в периферической крови, а также между количеством CD4⁺ клеток памяти, экспрессирующих обе цепи рецептора IL-7, и тяжестью течения заболевания, позволяет предложить указанные клеточные популяции в виде потенциального маркера форм заболевания с высоким значением индекса PASI.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертация Колеровой А.В. выполнена на достойном научном и методическом уровне. Проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, выполнены в полном объеме.

В диссертационной работе проведены иммунологические исследования образцов периферической крови, полученных от 21 пациента с вульгарным псориазом и 29 условно-здоровых доноров. На основании значения индекса PASI пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты с PASI менее 10 (n=10), во вторую – больные с PASI более 10 (n=11). Образцы крови забирались утром натощак. В работе использовали современные методы исследования: иммуномагнитная сепарация, цитофлуорометический анализ на клеточном анализаторе FACS Canto II (BD, США). Содержание цитокинов в супернатантах клеточных культур определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск.

Достаточная выборка образцов крови, использование современных лабораторных методов и соответствующая поставленным задачам статистическая обработка свидетельствуют о достоверности и обоснованности полученных результатов. Все положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами. Выводы подтверждены фактическим материалом и отражают суть проведенных исследований. Следует отметить личное участие автора во всех этапах исследования. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, РИНЦ. Результаты работы представлены на российских и международных конференциях.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе» написана в традиционном стиле, изложена на 136 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, описание методов исследования, главы собственных исследований и обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, список сокращений и список литературы. Работа проиллюстрирована 10 таблицами и 26 рисунками. Список литературы содержит 224 источников литературы.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования. Далее следует научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов исследования, сведения о публикации основных материалов.

Обзор литературы написан грамотным литературным языком, хорошо и логично структурирован, свидетельствует о знании автором современной литературы, позволяет получить представление о состоянии проблемы, убеждает читателя в необходимости проведения данного исследования. В обзоре приведены современные представления о

патогенезе вульгарного псориаза и роли клеток памяти в развитии аутоиммунных заболеваний.

В главе «Материалы и методы» автор подробно описывает группы обследованных, клинические критерии включения и исключения, методы выполненных в работе иммунологических исследований, а также методы статистической обработки данных.

Глава «Результаты собственных исследований» включает описание полученных автором данных, характеризующих:

- особенности экспрессии рецептора IL-7 CD4⁺ клетками памяти периферической крови условно-здоровых доноров и пациентов с вульгарным псориазом;
- содержание IL-4⁺, IL-17⁺, IFN- γ ⁺ клеток памяти в периферической крови условно-здоровых доноров и пациентов с вульгарным псориазом;
- взаимосвязь тяжести течения вульгарного псориаза с содержанием CD4⁺ клеток памяти и особенностями экспрессии ими рецептора IL-7 и продукции цитокинов;
- влияние IL-7 на экспрессию его рецептора, пролиферацию и продукцию цитокинов CD4⁺ клетками памяти *in vitro*;
- влияние моноклональных антител к альфа-цепи рецептора IL-7 на экспрессию рецептора IL-7, пролиферацию и продукцию цитокинов CD4⁺ клетками памяти *in vitro*.

В главе «Обсуждение результатов исследования» оценены особенности экспрессии рецептора IL-7 CD4⁺ клетками памяти при вульгарном псориазе, а также отличия в содержании IL-4⁺, IL-17⁺ и IFN- γ ⁺ CD4⁺ клеток памяти между донорами и больными вульгарным псориазом.

Раздел «Заключение» посвящен подведению краткого итога проделанной работы. Выводы полностью соответствуют представленным результатам.

В целом диссертация производит благоприятное впечатление, она оригинальна, высокотехнологична, конкретна, обладает внутренним единством, написана хорошим литературным языком. Работа хорошо иллюстрирована. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе» является самостоятельным завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком научно-методическом уровне, и представляющим интерес для решения важной проблемы современной клинической иммунологии и дерматовенерологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, степени достоверности результатов и объему исследований, диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. №1168) предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Отзыв на диссертационную работу Колеровой Анастасии Викторовны обсужден и одобрен на межлабораторном заседании научных сотрудников Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера - обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», протокол №135 от «12» сентября 2022 г.

Руководитель научного
направления НИИ МПС,
д.м.н., профессор



личную подпись
Смирновой С.В. удостоверяю
Специалист
по кадрам О.И. Сусарева

/ С.В. Смирнова