

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.001.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 27 сентября 2022 года № 296

о присуждении Колеровой Анастасии Викторовне, гражданке РФ, ученой
степени кандидата медицинских наук

Диссертация **«РОЛЬ IL-7 В РЕГУЛЯЦИИ CD4⁺ КЛЕТОК ПАМЯТИ ПРИ ВУЛЬГАРНОМ ПСОРИАЗЕ»** по специальностям 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология», 14.01.10 – «Кожные и венерические болезни» принята к защите 30 июня 2022 года, протокол № 293 диссертационным советом Д 001.001.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый индекс 640099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа Минобрнауки России №714 от 02.11.2012 года.

Соискатель Колерова Анастасия Викторовна, 13 октября 1992 года рождения, окончила в 2016 году ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию с присвоением квалификации «Врач» по специальности

«Лечебное дело». В 2016-2018 гг. проходила обучение в ординатуре Новосибирского национального исследовательского государственного университета по специальности «Дерматовенерология». С 2018 года работает врачом-дерматовенерологом в медицинском центре ООО «Аллергосити плюс». С 2017 года по настоящее время работает ассистентом кафедры фундаментальной медицины и центра последипломного медицинского образования НГУ.

В 2018-2021 гг. проходила обучение в очной аспирантуре ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ)» по специальности «Клиническая иммунология, аллергология».

Диссертация выполнена в лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ.

Научные руководители:

Козлов Владимир Александрович - академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель НИИФКИ;

Сергеева Ирина Геннадьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной медицины Новосибирского национального исследовательского государственного университета.

Официальные оппоненты:

1. **Хайрутдинов Владислав Ринатович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова» МО РФ

2. **Трунов Александр Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» СО РАН.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы диссертационной работе.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА» (НИИ МПС) в своем положительном отзыве, составленном и подписанном руководителем научного направления НИИ МПС, д.м.н., профессором Смирновой С.В. и утвержденным директором НИИ МПС д.м.н. профессором Каспаровым Э.В, указало, что диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны является научно-квалификационным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований, решены задачи, важные для клинической иммунологии и дерматовенерологии, а именно, впервые показаны особенности экспрессии рецептора IL-7 CD4⁺ клетками памяти периферической крови пациентов с вульгарным псориазом, оценено содержание IL-4⁺, IL-17⁺ и IFN γ ⁺CD⁺ клеток памяти при данном заболевании. Впервые выявлены различия в действии IL-7 на CD4⁺ клетки памяти при вульгарном псориазе и у условно-здоровых доноров: у больных повышается содержание IL-17⁺ клеток, а у доноров – IL4⁺ и IFN γ ⁺ клеток памяти. При этом выявлено, что моноклональные антитела к альфа-цепи рецептора IL-7 снижают количество IL-17⁺, IFN γ ⁺ клеток памяти и повышают – IL-4⁺ клеток памяти при псориазе, а у доноров не вызывают каких-либо изменений. Впервые описана взаимосвязь содержания

CD4⁺ центральных клеток памяти, экспрессирующих рецептор IL-7, и тяжестью течения заболевания, а также содержания IL-17-продуцирующих CD4⁺ центральных и эффекторных клеток памяти с тяжестью течения вульгарного псориаза.

Принципиальных замечаний нет, но есть замечания оформительского плана: пропущенные знаки препинания, единичные опечатки.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, в редакции от 01.10.2018 г. с изменениями от 11.09.2021 г, №335), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, индексируемых в Scopus, Web of Science.

1. **Колерова А.В.**, Блинова Е.А., Козлов В.А., Сергеева И.Г. Влияние блокады рецептора IL-7 на продукцию IFN-gamma CD4⁺ клетками памяти у больных вульгарным псориазом // Клиническая дерматология и венерология. 2022. 21. №2. С.194 – 200.
2. **Колерова А.В.**, Микаилова Д.А., Бейманова М.А., Блинова Е.А. ХАРАКТЕРИСТИКА CD4⁺ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОК ПАМЯТИ ПРИ ПСОРИАЗЕ // Медицинская иммунология. 2021. 23. №4. С. 969-974.
3. Блинова Е.А., **Колерова А.В.**, Балясников В.Е., Козлов В.А. Поддержание CD4⁺ центральных и эффекторных клеток памяти в норме и в модели воспаления in vitro // Медицинская иммунология. 2020. 22. №5. С. 837-846.

Все основные результаты работы, представленные на защиту, опубликованы в оригинальных статьях в рецензируемых изданиях. Все экспериментальные результаты получены при непосредственном участии автора, статистическая обработка выполнена автором лично. Представление результатов в виде публикаций выполнено соискателем лично.

На автореферат поступило 3 отзыва от:

1. Заведующей лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, доктора медицинских наук, профессора **Корсунской Ирины Марковны;**
2. Заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора **Якубовича Андрея Игоревича;**
3. Заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора **Кошкина Сергея Владимировича.**

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень, адекватный подход к достижению поставленной цели. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА»** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов России, осуществляющих комплексное решение фундаментальных и практических проблем современной иммунологии. Указанное направление отражено в многочисленных публикациях научных сотрудников.

Выбор официального оппонента доктора медицинских наук, доцента **Хайрутдинова Владислава Ринатовича** обусловлен его работами, посвященными изучению механизмов патогенеза и патогенетической терапии вульгарного псориаза.

Выбор официального оппонента доктора медицинских наук, профессора **Трунова Александра Николаевича** обусловлен его работами, посвященными изучению цитокинов при различных заболеваниях, в том числе аутоиммунных.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что IL-7 усиливает пролиферацию CD4⁺ клеток памяти и повышает содержание IL-17⁺ центральных клеток памяти при вульгарном псориазе *in vitro*.

Доказано, что блокада α -цепи рецептора IL-7 снижает пролиферацию CD4⁺ клеток памяти, уменьшает содержание IL-17 и IFN γ и повышает уровень IL-4 в клетках памяти при вульгарном псориазе *in vitro*.

Доказано, что при вульгарном псориазе в периферической крови понижено содержание CD4⁺ клеток памяти, ко-экспрессирующих альфа-цепь рецептора IL-7 и общую гамма-цепь, а также экспрессирующих только альфа-цепь рецептора.

Установлено, что в периферической крови пациентов с вульгарным псориазом меньше содержание $\text{IFN}\gamma^+ \text{CD4}^+$ клеток памяти по сравнению с условно-здоровыми донорами.

Охарактеризована взаимосвязь между содержанием в периферической крови CD4^+ центральных клеток памяти, ко-экспрессирующих α - и γ -цепь рецептора IL-7, и клиническими проявлениями - тяжестью течения вульгарного псориаза (по индексу PASI), а также между содержанием $\text{CD4}^+ \text{IL-17}^+$ центральных и эффекторных клеток памяти в периферической крови, и тяжестью течения заболевания.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что полученные данные расширяют представление о влиянии IL-7 на регуляцию CD4^+ клеток памяти при вульгарном псориазе, что имеет большое значение для понимания патогенетических механизмов перехода ремиссии заболевания в обострение и, соответственно, создает предпосылки для разработки патогенетической основы для проведения противорецидивной терапии.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что продемонстрирована возможность модуляции ответа субпопуляций клеток памяти на IL-7 с помощью блокады $\text{IL-7R}\alpha$ моноклональными антителами, играющими основную роль в развитии обострения заболевания и определяющими продолжительность ремиссий, а также выявлены биомаркеры тяжелых форм вульгарного псориаза, позволяющие предопределить персонализированный подход к терапии заболевания и профилактике обострений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены основываясь на гистологически подтвержденных клинических случаях у пациентов с вульгарным псориазом, отобранных в соответствии с критериями включения в исследование, и участников исследования (группа сравнения), соответствующих таким же критериям включения, но не имеющих вульгарного и других видов псориаза, лабораторные исследования проведены на сертифицированном оборудовании, и с использованием сертифицированных реагентов, работа выполнена на высоком методическом уровне, достаточна по объему материала. Теория построена на доказанных и проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Идеи базируются на обобщении литературных данных, а также анализе результатов, полученных на репрезентативном количестве наблюдений. Достоверность результатов определяется методически правильно построенным ходом исследования, использованием современных и адекватных методик сбора и статистической обработки исходной информации. Выводы соответствуют поставленным задачам, основаны на фактических данных, вытекают из сути работы и отражают ее содержание.

Личный вклад соискателя состоит из непосредственного курирования пациентов, отобранных для исследования от обращения пациента до оценки эффективности терапии, проведение подтверждающих форму и стадию заболевания исследований и интерпретация полученных данных для включения пациентов в группы наблюдения, выполнения Колеровой А.В. экспериментальных работ и получения исходных данных. Автором был проведен анализ имеющейся научной информации по теме исследования. Статистическая обработка и интерпретация клинических и экспериментальных данных, а также их корреляции проведена автором лично. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, сформулированы автором.

Подготовка основных публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при его непосредственном участии. Диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе» по актуальности избранной темы, методическому уровню, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции от 01.10.2018г. с изменениями внесенными Постановлением Правительства РФ от 11.09.2021 г. №335).

На заседании 27 сентября 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Колеровой А.В. ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Заседание диссертационного совета Д 001.001.01 проходило в очном режиме с присутствием - 17 человек из 23 человек, из которых 14 - постоянные члены диссертационного совета Д 001.001.01 по основной специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 3 человека - разово введенные доктора наук по специальности. 14.01.10 – кожные и венерические болезни, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в

количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по профилю рассматриваемой работы по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» и 3 доктора наук по профилю рассматриваемой работы по специальности 14.01.10 «Кожные и венерические болезни», из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - 0, воздержались – 0.

Заместитель Председателя
диссертационного совета
Д 001.001.01
академик. РАН, профессор, доктор
медицинских наук

Коненков Владимир
Иосифович

ученый секретарь диссертационного
совета Д 001.001.01
кандидат биологических наук

Облеухова Ирина
Александровна

27 сентября 2022 года.

Личную подпись	Коненков В.И.
заверяю	Облеухова И.А.
Ученый секретарь НИИФКИ	
« 20 » 09 2022 г.	

