

## ОТЗЫВ

официального оппонента

кандидата медицинских наук Королева Максима Александровича

на диссертацию Фалалеевой Светланы Алексеевны «Фенотипическая и функциональная характеристика миелоидных и плазмцитоподобных дендритных клеток больных ревматоидным артритом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

**Актуальность темы исследования** С.А. Фалалеевой обусловлена активной вовлеченностью дендритных клеток в развитие и протекание патологических процессов при ревматоидном артрите. За последнее десятилетие аутоиммунные заболевания, и в частности ревматоидный артрит, привлекают к себе все большее внимание из-за высокой социальной значимости. Показано, что нарушение в иммунной системе у больных ревматоидным артритом наблюдается на всех этапах развития заболевания, при этом дендритные клетки играют одну из ключевых ролей. В научной литературе представлены данные, где показана ведущая роль дендритных клеток в запуске аутоагрессии в отношении собственных клеток и тканей организма при ревматоидном артрите. Такие нарушения обусловлены изменением функциональной активности дендритных клеток, что способствует сбою в нормальной работе иммунной системы. Использование разных субпопуляций дендритных клеток в качестве терапевтического агента вызывает все больший интерес, так как дендритные клетки обладают уникальной способностью изменять направленность иммунного ответа. Однако, для успешного применения их в клеточной терапии необходимо детальное изучение их фенотипических и функциональных свойств. В связи с чем, исследование в данной области имеет высокую теоретическую и практическую значимость.



**Научная новизна** диссертационного исследования не вызывает сомнения. В работе впервые было показано, что в периферической крови больных ревматоидным артритом наблюдается изменение соотношения популяций дендритных клеток за счет снижения относительного количества плазмоцитоидных дендритных клеток. Было показано, что дендритные клетки больных ревматоидным артритом характеризовались низкой экспрессией маркеров созревания, но при этом плазмоцитоидные дендритные клетки проявляют повышенную миграционную активность. Установлено, что у больных ревматоидным артритом обе популяции дендритных клеток характеризовались снижением продукции IL-4, IL-10 и увеличением продукции IL-12, IFN- $\alpha$  плазмоцитоидными дендритными клетками по сравнению с условно здоровыми донорами. Впервые была продемонстрирована возможность индуцировать полноценные дендритные клетки с миелоидным и плазмоцитоидным фенотипом из моноклеарных клеток периферической крови больных ревматоидным артритом.

### **Теоритическая и практическая значимость диссертации**

В работе представлены данные по относительному содержанию миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток периферической крови у больных ревматоидным артритом и проведена их функциональная оценка. Полученные данные указывают на то, что при паталогическом процессе наблюдается изменение в соотношении субпопуляций дендритных клеток, а так же меняются фенотипические и функциональные характеристики дендритных клеток. Полученные результаты необходимы для понимания фундаментальных механизмов протекания ревматоидного артрита и дополняют имеющиеся знания в мировой научной литературе.

Результаты по генерации дендритных клеток с миелоидным и плазмоцитоидным фенотипом из моноклеарных клеток периферической крови больных ревматоидным артритом сопоставлены с результатами по генерации дендритных клеток от условно здоровых доноров по



фенотипическим и функциональным показателям, полученные данные демонстрируют возможность индукции функционально полноценных дендритных клеток от больных ревматоидным артритом. Эти данные показывают возможность использования полученных индуцированных дендритных клеток в качестве клеток кандидатов для иммунотерапии у больных ревматоидным артритом.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 112 страницах и состоит из традиционных разделов – обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы. Работа характеризуется логичным и последовательным изложением, иллюстрируется 16 рисунками. В список литературы входят 137 зарубежных и 7 отечественных источника.

Во введении автором четко сформулирована цель – «Изучить содержание и функциональные свойства субпопуляций дендритных клеток и эффективность их индукции из клеток-предшественников периферической крови у больных ревматоидным артритом», цель достигается посредством решения четырех задач, поставленных автором, которые выполнены в ходе исследования. Автор приводит заключения и результаты, обосновывающие научную новизну работы, ее теоретическую и практическую значимость.

Обзор литературы состоит из трех подглав, написан достаточно полно и демонстрирует глубокое знание автором сути проблемы и умение последовательно анализировать данные литературы. Подробно описано участие дендритных клеток в иммунных процессах и в частности у больных ревматоидным артритом.

В главах «Материалы и методы» и «Результаты собственных исследований» достоверность и обоснованность полученных данных подтверждается подробным описанием объектов исследования, дизайна



работы, тщательным и корректным описанием применяемых методов и методик.

В результате выполненных исследований была проведена фенотипическая и функциональная характеристика миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток периферической крови больных ревматоидным артритом, а так же представлены результаты по индукции дендритных клеток из мононуклеарных клеток больных ревматоидным артритом и сопоставлены с полученными данными индукции дендритных клеток условно здоровых доноров. Результаты исследования дендритных клеток циркулирующих в периферической крови больных ревматоидным артритом, показывают значительное снижение относительного количества плазмоцитоидных дендритных клеток. Обе субпопуляции дендритных клеток больных ревматоидным артритом характеризовались менее зрелым фенотипом по сравнению с условно здоровыми донорами, однако обладали способностью к созреванию. В результатах исследования представлены данные о снижении внутриклеточной продукции IL-4, IL-10 обеими субпопуляциями дендритных клеток у больных ревматоидным артритом и одновременное увеличение внутриклеточной продукции IL-12 и IFN- $\alpha$  плазмоцитоидными дендритными клетками по сравнению со здоровыми донорами, это свидетельствует о вовлеченности как миелоидных, так и плазмоцитоидных дендритных клеток в цитокиновый дисбаланс при данной патологии. Индуцированные дендритные клетки больных ревматоидным артритом по фенотипическим и функциональным показателям не отличались от индуцированных дендритных клеток условно здоровых доноров, полученные результаты указывают на возможность генерации функционально полноценные дендритные клетки с миелоидным и плазмоцитоидным фенотипом.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит сравнительный анализ современной научной литературы и сопоставляет

собственные результаты с данными, опубликованными другими авторами. На основе проведенного анализа делается заключение, завершающее исследование. Все сделанные выводы соответствуют поставленным задачам и полученным фактическим результатам.

Результаты диссертационного исследования обсуждены на международных и всероссийских конференциях и опубликованы в 10 научных работах, включая 2 работы в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Принципиальных замечаний к работе нет, однако в ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1) Результаты исследования дендритных клеток в периферической крови и индукции их из мононуклеарных клеток представлены в относительном количестве, имеются ли данные по абсолютному содержанию дендритных клеток?

2) Обсуждается потенциальная возможность использования индуцированных функционально полноценных миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток в качестве клеток-кандидатов для разработки клеточных технологий иммунотерапии ревматоидного артрита. На какой стадии развития заболевания, по Вашему мнению, это было бы наиболее эффективным?

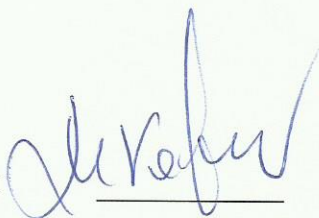
Данные вопросы в большей мере носят дискуссионный характер и не влияют на общий уровень работы.

**Заключение.** Диссертационная работа Фалалеевой С.А. на тему «Фенотипическая и функциональная характеристика миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток больных ревматоидным артритом»,



выполненная под руководством д.м.н., профессора Сенникова С.В., является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержатся новые данные об участии дендритных клеток в патологическом процессе у больных ревматоидным артритом. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно Положению о порядке присуждения ученых степеней, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

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

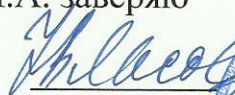


Королев  
Максим Александрович

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук защищена по  
специальности 14.03.09 – клиническая  
аллергология и иммунология в 2008 году

Подпись Королева М.А. заверяю

Ученый секретарь



Власова Наталья Васильевна

**Реквизиты:**

Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Телефон: 8 (383) 333-64-09

E-mail: lymphology@niikel.ru

