

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

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 июня 2016 года № 241

О присуждении Фалалеевой Светлане Алексеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фенотипическая и функциональная характеристика миелоидных и плазмцитоподобных дендритных клеток больных ревматоидным артритом» по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 19 апреля 2016 года, протокол № 238 диссертационным советом Д001.001.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа № 714 от 02.11.2012 года.

Соискатель Фалалеева Светлана Алексеевна, 1987 года рождения.

В 2010 году соискатель окончила ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (в настоящее время ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России), в 2013 году окончила обучение в аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии отдела экспериментальной иммунологии НИИФКИ.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Сенников Сергей Витальевич, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».

Официальные оппоненты:

1. **Королев Максим Александрович**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии»
2. **Талаев Владимир Юрьевич** доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клеточной иммунологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Академика И. Н. Блохиной»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в своем положительном заключении, подписанном Мазуровым Вадим Ивановичем, президентом

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации указала, что диссертация Фалалеевой Светланы Алексеевны «Фенотипическая и функциональная характеристика миелоидных и плазмцитотидных дендритных клеток больных ревматоидным артритом» является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение важной и актуальной задачи по изучению фенотипических и функциональных характеристик миелоидных и плазмцитотидных дендритных клеток у больных ревматоидным артритом. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. По совокупности критериев диссертационная работа Фалалеевой С.А. полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, из них по теме диссертации 10 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Фалалеева С.А., Курилин В.В., Шкаруба Н. С., Чумасова О. А., Сизиков А. Э., Сенников С.В. Характеристика подтипов дендритных клеток периферической крови у больных ревматоидным артритом. // Медицинская иммунология.- 2013.- Т.15.- №4.- С. 343-350.
2. Фалалеева С.А., Курилин В.В., Шкаруба Н.С., Альшевская А.А., Сенников С.В. Роль субпопуляций дендритных клеток в патогенезе ревматоидного артрита. // Иммунология.- 2014.-№5. – С.291-297.

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в оригинальных статьях в рецензируемых изданиях и тезисах докладов в сборниках научных конференций. Основные экспериментальные и клинические результаты, их статистическая обработка и представление в виде публикаций выполнены соискателем лично.

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва от:

- 1) Заведующего лабораторией экологической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук к.м.н. Бахметьева Бориса Аркадьевича;
- 2) ВРИО директора Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Тотоляна Арега Артемовича;
- 3) Руководителя лаборатории иммунологии репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» д.м.н., профессора Трунова Александра Николаевича;

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, указывается, что результаты работы демонстрируют потенциальные возможности для разработки новых направлений иммунотерапии на основе разных субпопуляций дендритных клеток. Отмечается, что принципиальным результатом, полученным в работе, является выявление новых данных об изменении соотношения между субпопуляциями дендритных клеток периферической крови, экспрессии ими поверхностных маркеров и продукции внутриклеточных цитокинов, а так же возможность индуцировать функционально полноценные дендритные клетки

от больных ревматоидным артритом. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, является ведущим научно-медицинским учреждением, осуществляющим исследования, имеющие принципиальное значение для развития медико-биологических наук, и где значительное внимание уделяется проведению исследований в сфере охраны здоровья и санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в том числе, решению проблем, связанных с нарушениями иммунной системы. Указанное направление отражено в многочисленных публикациях сотрудников учреждения.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора В.Ю. Талаева обосновывается тем, что он имеет большое количество исследований, посвящённых изучению роли дендритных клеток в иммунных процессах, которые отражены в отечественных публикациях.

Выбор официального оппонента, кандидата медицинских наук М.А. Королева обосновывается его научно-исследовательской работой, посвящённой изучению механизмов регуляции аутоиммунных процессов и выявлению молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики и оценки прогноза заболевания, отвечаемости на лекарственную терапию у больных ревматоидным артритом с тем, чтобы улучшить качество лечения больных с данной патологией.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная идея об ассоциированности ревматоидного артрита (РА) с нарушениями функциональных и фенотипических свойств субпопуляций дендритных клеток (ДК).

Доказано, что по сравнению со здоровыми донорами больные РА характеризуются наличием в периферической крови дисбаланса между

основными субпопуляциями ДК за счет уменьшения количества циркулирующих плазмоцитоидных ДК (пДК).

Доказано, что как миелоидные дендритные клетки (мДК), так и пДК у больных РА характеризуются низким уровнем экспрессии CD80 и CD83 в сочетании с повышенной экспрессией CCR7, что свидетельствует о менее зрелом фенотипе и повышенном миграционном потенциале циркулирующих ДК при данной патологии.

Доказано, что мДК и пДК в периферической крови больных РА отличаются низкой внутриклеточной продукцией противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4), при этом в популяции пДК отмечается увеличение относительного количества клеток продуцирующих провоспалительные цитокины (IL-12, IFN-alpha), что свидетельствует о смещении баланса в сторону медиаторов, стимулирующих клеточные реакции.

Теоретическая значимость исследования обосновывается тем, что:

Доказаны положения об изменении относительного содержания, фенотипических и функциональных свойств миелоидных и плазмоцитоидных ДК у больных РА, что вносит вклад в расширение представлений о вовлеченности различных субпопуляций дендритных клеток в аутоиммунный процесс.

Применительно к проблематике диссертации:

Результативно использован комплекс существующих современных методов исследования, в том числе, экспериментальные методики проведения различных вариантов проточной цитометрии.

Изложены доказательства нарушения количественного состава, фенотипических и функциональных характеристик ДК (маркеров дифференцировки и миграции, внутриклеточной продукции провоспалительных цитокинов) у больных РА, что свидетельствует о вовлеченности дендритных клеток в формирование иммунопатологического процесса при ревматоидном артрите.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Определено, что из адгезивных моноклеарных клеток крови (моноцитов) больных РА могут быть эффективно генерированы как миелоидные, так и плазмцитотидные ДК, которые по своим фенотипическим характеристикам (CD80, CD83, CCR7) и внутриклеточной экспрессии цитокинов (IL-10, IL-12) сопоставимы с ДК, генерированными из моноцитов крови здоровых доноров. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности получения функционально полноценных дендритных клеток с миелоидным или плазмцитотидным фенотипом от больных РА, и их последующего использования для разработки новых протоколов клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: исследование проведено на сертифицированном оборудовании; во всех поставленных экспериментах используются обоснованные калибровки и показана воспроизводимость результатов; полученные данные сопоставимы с опубликованными в научной литературе результатами о фенотипе и функциях дендритных клеток у больных РА. Для математической обработки полученных результатов использованы современные методы сбора и обработки информации. Количество наблюдений достаточное. Выводы соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии в получении исходных данных и в планировании научных экспериментах. Автором был проведен анализ имеющейся научной информации по теме исследования. Экспериментальная работа с миелоидными и плазмцитотидными ДК периферической крови больных РА и здоровых доноров, а также с ДК, генерированными из популяции моноцитов крови в культуре *in vitro*, включала исследование фенотипических и функциональных характеристик методом проточной

цитофлуориметрии. Определение продукции дендритными клетками внутриклеточных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-12, IFN- α) методом проточной цитофлуориметрии выполнено автором лично. Статистическая обработка и интерпретация экспериментальных данных проведена автором лично. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, обоснованы результатами собственных исследований автора. Подготовка основных публикаций по выполненной работе проведена при непосредственном участии автора.

На заседании 30 июня 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Фалалеевой С.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология», участвующих в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени 17, против ученой степени 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



Козлов
Владимир
Александрович

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук


Белгородцев
Сергей Николаевич