

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата биологических наук Шевченко Аллы Владимировны

на диссертацию Альшевской Алины Анатольевны **«Экспрессия мембраносвязанных рецепторов к фактору некроза опухоли альфа и интерлейкину 1 бета на иммунокомпетентных клетках больных ревматоидным артритом»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы исследования А.А. Альшевской обусловлена вовлеченностью провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β в развитие и протекание патологических процессов при ревматоидном артрите. Несмотря на множество данных, подтверждающих участие системы провоспалительных цитокинов в развитии и протекании ревматоидного артрита, изменения в показателях экспрессии мембраносвязанных рецепторов охарактеризованы в гораздо меньшей степени, а сведений о связи этих изменений с активностью заболевания в современной научной литературе крайне мало. При этом результаты исследований последних лет подтверждают возможность влияния уровня экспрессии мембранных рецепторов на модуляцию функций цитокинов. О важности изучения количества экспрессируемых рецепторов на клетке говорят данные о том, что для некоторых цитокинов показаны различия в функциональной активности клеток с разным уровнем экспрессии мембраносвязанных рецепторов. Также в научной литературе представлены данные, показывающие изменения экспрессии рецепторов к цитокинам при патологических состояниях, что свидетельствует о важности учета данных факторов в оценке течения и прогнозирования иммунопатологических процессов, в связи с чем исследования в данной области имеют высокую **теоретическую значимость** для понимания фундаментальных механизмов, лежащих в основе системы цитокиновой регуляции. Выявленные в результате сопоставления

клинических и лабораторных данных взаимосвязи между показателями экспрессии рецепторов цитокинов TNF α и IL-1 β и активностью ревматоидного артрита демонстрируют **практическую значимость** результатов и указывают на возможность рассматривать количественные показатели экспрессии рецепторов на иммунокомпетентных клетках как перспективную мишень для разработки новых подходов диагностики и таргетной цитокиновой и антицитокиновой терапии.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. В работе впервые установлены отличия в экспрессии мембраносвязанных рецепторов 1 и 2 типов к TNF α и IL-1 β субпопуляциями иммунокомпетентных клеток периферической крови при ревматоидном артрите по сравнению с показателями условно-здоровых доноров и продемонстрирована ассоциация исследуемых параметров с активностью заболевания. Впервые продемонстрировано, что изолированное измерение процента клеток, экспрессирующих рецепторы к цитокинам, или содержания растворимых форм рецепторов в сыворотки крови не является достаточным для характеристики экспрессии рецепторов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 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 23 рисунками и 4 таблицами. В список литературы входят 233 зарубежных и 18 отечественных источника.

Во введении автором четко сформулирована цель – «Исследовать показатели экспрессии мембраносвязанных рецепторов к провоспалительным цитокинам TNF α и IL-1 β у больных ревматоидным артритом и оценить их ассоциированность с активностью заболевания», цель достигается посредством решения четырех задач, поставленных автором,

которые выполнены в ходе исследования. Автор приводит результаты и делает заключения, 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. В частности, раздел содержит исчерпывающую информацию о структуре цитокинов TNF α и IL-1 β и рецепторов к ним, их биологических эффектах, и об их роли в патогенезе ревматоидного артрита.

В главах «Материалы и методы исследования» и «Результаты собственных исследований» **достоверность и обоснованность полученных данных** подтверждается подробным описанием объектов исследования, дизайна работы, тщательным и корректным описанием применяемых методов и методик. Главное требование к разделам - возможность воспроизведения экспериментальных процедур по приводимым описаниям - соискателем соблюдено. Следует отметить, что работа выполнена на современном методическом уровне. Результаты исследования изложены подробно и последовательно, соответствуют поставленным задачам. Проведена корректная обработка данных с использованием как традиционных, так и современных биостатистических методов.

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. Полученные результаты приводят к важному выводу, что именно количество рецепторов на иммунокомпетентных клетках (в большей степени по сравнению со стандартно определяемыми процентом позитивных клеток и сывороточным содержанием растворимых компонентов цитокиновой системы) связано с активностью ревматоидного артрита. Такие

результаты представляют интерес для научно-исследовательских учреждений иммунологического профиля. Все сделанные выводы соответствуют поставленным задачам и полученным фактическим результатам.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях и опубликованы в 15 научных работах, включая 5 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

В ходе прочтения диссертационной работы возник следующий вопрос: Выделялась ли группа пациентов, которых по изменению индекса DAS 28 можно было бы обозначить как «не ответивших на терапию» и проводились ли аналогичные исследования в данной группе? Если да, то как анализируемые параметры отличались между группами ответивших на терапию и не ответивших?

Заключение. Диссертационная работа Альшевской А.А. на тему «Экспрессия мембраносвязанных рецепторов к фактору некроза опухоли альфа и интерлейкину 1 бета на иммунокомпетентных клетках больных ревматоидным артритом», выполненная по руководством д.м.н., профессора Сенникова С.В., является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержатся новые данные об экспрессии рецепторов к цитокинам TNF α и IL-1 β на иммунокомпетентных клетках 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 биологических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории клинической
иммуногенетики Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-
исследовательский институт
клинической и
экспериментальной
лимфологии»



Шевченко
Алла Владимировна

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук защищена
по специальности 14.00.36 – аллергология
и иммунология

Подпись Шевченко А.В. заверяю, ученый секретарь НИИКЭЛ

Власова Н.В.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной
лимфологии»

Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, тел.: (383) 333-64-09,
e-mail: shalla64@mail.ru