

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 05 сентября 2019 № 254

О присуждении Курочкиной Юлии Дмитриевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффект глюкокортикоидов на функции интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток здоровых доноров и больных ревматоидным артритом» по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 30 мая 2019 года, протокол № 249 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 Минобрнауки России № 714 от 02.11.2012 года.

Соискатель Курочкина Юлия Дмитриевна, 1989 года рождения, в 2012 году с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет».

В 2014 году окончила клиническую ординатуру по специальности ревматология на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ).

В 2018г окончила аспирантуру на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт

фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ) по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Работает в должности врача- ревматолога отделения ревматологии, а также в должности младшего научного сотрудника лаборатории патологии соединительной ткани Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИКЭЛ - филиал ИЦиГ СО РАН).

Диссертация выполнена в лаборатории клеточной иммунотерапии клинического отдела НИИФКИ.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, Черных Елена Рэмовна, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».

Официальные оппоненты:

1. **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» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

2. **Трунов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» СО РАН, руководитель научного отдела Новосибирского филиала Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский

исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Фёдорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), г. Томск, в своем положительном заключении, подписанном Уразовой Ольгой Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом Российской академии наук, заведующей кафедрой патофизиологии, указала, что в работе на основании полученных автором данных осуществлено решение актуальной задачи – охарактеризован новый тип интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток, генерируемых в присутствии дексаметазона у здоровых доноров и больных ревматоидным артритом. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Курочкиной Ю.Д. полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09-клиническая иммунология, аллергология.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 3 работы в зарубежных научных изданиях, входящих в международную базу цитирования Web of Science.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Курочкина Ю.Д. Влияние дексаметазона на интерферон- α -индуцированную дифференцировку моноцитов в дендритные клетки/ Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тыринова Т.В., Баторов Е.В.,

- Сизиков А.Э., Останин А.А., Черных Е.Р. // Медицинская иммунология. -2016. - Т. 18. - N4 - С.347-356. DOI:10.15789/1563-0625-2016-4-347-3561.
2. Черных Е.Р. Интерферон-альфа-индуцированные дендритные клетки у больных ревматоидным артритом и их чувствительность к дексаметазону/ Курочкина Ю.Д., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тыринова Т.В., Сизиков А.Э., Чумасова О.А., Останин А.А.// Медицинская иммунология. – 2017. - Т. 19 - N3 - С.255-266. DOI:10.15789/1563-0625-2017-3-255-266.
 3. Курочкина Ю.Д. Характеристика дендритных клеток у больных ревматоидным артритом с различным типом медикаментозной терапии/Тихонова М.А., Тыринова Т.В., Леплина О.Ю., Сизиков А.Э., Сулутьян А.Э, Коненкова Л.П., Чумасова О.А., Останин А.А., Черных Е.Р.// Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - Т. 16. - N4.- С.-195-206. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-195-206.
 4. Курочкина Ю.Д. Дексаметазон *in vitro*, и пульс-терапия глюкокортикоидами *in vivo* индуцируют толерогенный фенотип дендритных клеток у больных ревматоидным артритом/ Тыринова Т.В., Тихонова М.А., Леплина О.Ю., Сизиков А.Э., Сулутьян А.Э., Чумасова О.А., Останин А.А., Черных Е.Р. // Иммунология. – 2018. - Т. 39 - N 4 - С.-195-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-3-195-201>.
 5. Y. Kurochkina. Drug therapy enhances tolerogenic properties of dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis/ M. Tikhonova, T. Tyrinova, O. Leplina, A. Sizikov, A. Sulutian, L. Konenkova, O. Chumasova, A. Ostanin, E. Chernykh. // Annals of Rheumatic Diseases. – 2017. - Vol. 76 - suppl. 2- P.771. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2408.
 6. Y. Kurochkina. The safety and tolerability of intra-articular injection of tolerogenic dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis: the preliminary results/M. Tikhonova, T. Tyrinova, O. Leplina, A. Sizikov, A. Sulutian, O. Chumasova, A. Ostanin, E. Chernykh. // Ann Rheum Dis.-

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 автореферат поступило 3 отзыва от:

1. руководителя научного направления Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера-обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, доктора медицинских наук, профессора **Смирновой Светланы Витальевны.**
2. профессора кафедры внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, главного внештатного ревматолога Красноярского края **Шестерня Павла Анатольевича.**
3. заведующей отделением ревматологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», главного внештатного ревматолога Свердловской области, д-ра медицинских наук (14.01.22 – ревматология) **Евстигнеевой Людмилы Петровны.**

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, указывается, что результаты работы демонстрируют возможность получения интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток, генерируемых в присутствии дексаметазона как у здоровых доноров, так и у больных ревматоидным артритом, а также обосновывается возможность их применения в качестве методов клеточной терапии ревматоидного артрита. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **ФГБОУ ВО СибГМУ** является ведущим научно-медицинским учреждением, осуществляющим исследования, имеющие принципиальное значение для развития медико-биологических наук, и где значительное влияние 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.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, **В.Ю. Талаева** обосновывается его достижениями в области научных исследований, посвященных изучению морфофункциональных свойств различных типов дендритных клеток, анализу взаимосвязей параметров морфофункциональных свойств с показателями клинической активности при различных патологических состояниях, что отражено в российских публикациях.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук **А.Н. Трунова** обосновывается его достижениями в области изучения иммунопатогенеза различных заболеваний, в том числе и аутоиммунных, а также изучению особенностей продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками при различных патологических состояниях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Предложена методика генерации дендритных клеток из моноцитов с использованием интерферона-альфа, а также дексаметазона в качестве супрессорного стимула.

Доказано, что дексаметазон ингибирует созревание дендритных клеток здоровых доноров, а также способность дендритных клеток стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов в аллогенной смешанной культуре лейкоцитов, что свидетельствует об индукции толерогенных свойств дендритных клеток под действием глюкокортикоидов.

Доказано, что дексаметазон-модифицированные ДК, генерируемыми в присутствии интерферона-альфа, отличаются от таковых, генерируемых в присутствии интерлейкина-4, менее зрелым фенотипом; в большей степени ингибируют пролиферацию Т-клеток и подавляют продукцию Th1/провоспалительных цитокинов, не оказывая супрессорного действия на Th2 цитокины.

Доказано, что дендритные клетки больных ревматоидным артритом, генерируемые в присутствии интерферона-альфа, чувствительны к ингибирующему действию дексаметазона.

Доказан ингибирующий эффект дексаметазон-модифицированных дендритных клеток больных ревматоидным артритом, генерируемых в присутствии интерферона-альфа на пролиферацию и продукцию цитокинов аутологичных Т-лимфоцитов, а также исследованы механизмы ингибирующего эффекта.

Доказано влияние пульс-терапии глюкокортикоидами на структуру циркулирующих моноцитов больных ревматоидным артритом, а также на свойства генерируемых дендритных клеток.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основе полученных результатов

Расширены представления о чувствительности дендритных клеток, генерируемых в присутствии интерферона-альфа, к ингибирующему действию дексаметазона, охарактеризованы общие и отличительные свойства интерферона-альфа и интерлейкин-4 индуцированных дексаметазон-модифицированных дендритных клеток.

Доказана чувствительность дендритных клеток больных ревматоидным артритом к ингибирующему действию дексаметазона, а также раскрыты механизмы ингибирующего влияния дексаметазон-модифицированных дендритных клеток на функции аутологичных Т-лимфоцитов.

Применительно к проблематике диссертации результативно

Использован комплекс современных экспериментальных методик, включающих проточную цитофлуориметрию, радиометрическую оценку

пролиферативной активности, метод иммуноферментного анализа, методы сепарации и культивирования клеток.

Изложены результаты экспериментальных исследований, доказывающие, что дексаметазон индуцирует толерогенные свойства дендритных клеток здоровых доноров и больных ревматоидным артритом, генерируемых из моноцитов в присутствии интерферона-альфа.

Раскрыты отличительные свойства интерферона-альфа и интерлейкин-4-индуцированных дендритных клеток, модифицированных дексаметазоном.

Доказан ингибирующий эффект дексаметазон-модифицированных интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток больных ревматоидным артритом на пролиферацию аутологичных Т-лимфоцитов, а также **изучены** механизмы этого ингибирующего эффекта.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

Разработана оригинальная методика генерации дендритных клеток из моноцитов с использованием интерферона-альфа и дексаметазона.

Представлены результаты, которые обосновывают перспективу дальнейшего исследования интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток в качестве потенциально новой клеточной платформы для создания толерогенных дендритно-клеточных вакцин.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: исследование проведено на сертифицированном оборудовании. Достоверность результатов определяется методически правильно построенным ходом исследования, использованием современных и адекватных методик сбора и статистической обработки информации. Выводы основаны на фактических данных, вытекают из сути работы и отражают ее содержание.

Личный вклад соискателя состоит в разработке дизайна исследования, рекрутировании пациентов, сборе клинико-лабораторных данных и проведении иммунологических исследований. Исследования с сепарацией и культивирование клеток *in vitro* проведены автором лично, проточная цитометрия проводилась с участием кандидата биологических наук - Тихоновой Марины Александровны, подбор больных- совместно с зав. отделением

Диссертация Курочкиной Ю.Д. «Эффект глюкокортикоидов на функции интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток здоровых доноров и больных ревматоидным артритом» является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача - охарактеризован новый тип дендритных клеток, генерируемых в присутствии интерферона-альфа и модифицированных дексаметазоном у здоровых доноров и больных ревматоидным артритом. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная работа полностью отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями от 31.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании 05 сентября 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Курочкиной Ю.Д. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени - 15, против присуждения учёной степени - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета

Д-р мед. наук, профессор, академик РАН

Козлов В.А.

и.о. ученого секретаря диссертационного совета д-р мед. наук

Колесникова О.П.

05 сентября 2019