

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шевырева Даниила Вадимовича на тему «Влияние гуморальных факторов гомеостатической пролиферации на Т-регуляторные клетки в норме и при ревматоидном артрите *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09. – Клиническая иммунология, аллергология

В настоящее время хорошо известно, что риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, связан с гомеостатической пролиферацией (ГП) Т-лимфоцитов, триггером которой является лимфопения. В связи с физиологической инволюцией тимуса именно ГП становится основным источником Т-лимфоцитов во взрослом состоянии. В нескольких исследованиях было показано, что сигнал от взаимодействия TCR-рМНС, повышенное содержание цитокинов IL-7 и IL-15 в микроокружении, а также факторы костимуляции необходимы для протекания ГП. При этом её интенсивность напрямую зависит от силы TCR сигнала, которая определяется авидностью взаимодействия TCR с пептидом в комплексе МНС. Для ГП низкой интенсивности (медленной ГП) достаточно «тонического» TCR сигнала и повышенных концентраций IL-7 и IL-15, она носит поликлональный характер и, по-видимому, не несет негативных последствий. В то же время, ГП высокой интенсивности (быстрая ГП) в большей степени зависит от сильного TCR сигнала, носит олигоклональный характер, приводит к изменению ландшафта TCR Т-лимфоцитов и образованию «суррогатных» Т-клеток памяти, повышая риск развития аутоиммунных нарушений. При этом до настоящего времени отсутствуют данные об участии регуляторных Т-клеток (Treg) в регуляции процесса ГП. Необходимо подчеркнуть, что во многих исследованиях важная роль в патогенезе ревматоидного артрита отводится именно Treg-клеткам. С этой точки зрения исследование, направленное на изучение влияния факторов ГП на функциональную активность Treg-клеток в норме и при ревматоидном артрите, представляется весьма актуальным.

Работа Шевырева Д.В. посвящена сравнительному анализу супрессорной активности общего пула Treg-клеток периферической крови между донорами и пациентами с ревматоидным артритом под влиянием факторов ГП. Соискателем проведен детальный фенотипический анализ и сравнение пролиферативной активности Treg-клеток в условиях стимуляции IL-7 и IL-15. При выполнении работы были использованы современные иммунологические и молекулярно-биологические

методы, включая магнитную сепарацию Treg-клеток, многоцветную проточную цитометрию, иммуноферментный анализ, работы *in vitro*.

Автору удалось получить ряд важных результатов, касающихся особенностей влияния факторов ГП на супрессорную активность Treg-клеток. Так, было впервые показано, что Treg-клетки способны эффективно подавлять медленную пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, индуцированную цитокинами IL-7 и IL-15. В то же время, способность Treg-клеток подавлять пролиферацию респондеров была резко снижена в условиях, когда влияние цитокинов ГП (IL-7 или IL-15) сопровождалось выраженной стимуляцией TCR. При сравнении супрессорной активности Treg-клеток здоровых доноров и пациентов с ревматоидным артритом не было выявлено существенных различий, что говорит об отсутствии внутренних дефектов со стороны общего пула Treg-клеток периферической крови при ревматоидном артрите. При изучении фенотипических характеристик Treg при ревматоидном артрите было выявлено повышенное содержание CD4⁺RORyt⁺FoxP3⁻ и CD4⁺RORyt⁺FoxP3⁺-лимфоцитов, которое коррелировало с тяжестью заболевания. Таким образом, полученные результаты позволяют расширить современные представления о негативном влиянии ГП на иммунное равновесие и раскрывают дополнительный механизм, который может способствовать нарушению аутоотолерантности в условиях лимфопении, а выявленная корреляционная связь может в перспективе позволить использовать маркер RORyt в качестве дополнительного параметра при оценке активности РА.

Автореферат написан хорошим языком, каждый из разделов диссертационной работы представлен в автореферате, результаты достаточно иллюстрированы (9 рисунков), что позволяет сформировать целостное представление о проделанной работе. Результаты исследования Шевырева Д. В. отражены в 10 печатных работах с достаточным количеством статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний, касающихся содержания и выводов работы, нет.

Результаты, изложенные в автореферате, позволяют заключить, что исследование Шевырева Д.В. «Влияние гуморальных факторов гомеостатической пролиферации на Т-регуляторные клетки в норме и при ревматоидном артрите *in vitro*» является самостоятельной научной квалификационной работой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Шевырев Д. В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09. – Клиническая иммунология, аллергология.

Доцент кафедры педиатрии Института профессионального
Образования федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент

Специальность «14.01.08 – педиатрия»
Специальность «14.03.09 – клиническая
иммунология, аллергология»



Н.Б. Мигачева

ФГБОУ ВО СамГМУ Мнздрава России
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
e-mail: info@samsmu.ru, телефон: +7 (846) 374-10-01

