

## 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 убедительно показана достаточно высокая частота встречаемости такого аутоиммунного заболевания, как ревматоидный артрит, часто характеризующегося длительной потерей трудоспособности, высоким риском инвалидизации, являющегося при этом серьезной социально-экономической проблемой. Ревматоидный артрит – аутоиммунное заболевание с доказанной генетической предрасположенностью, его клиническая манифестация может происходить под влиянием разнообразных внутренних и внешних негативных факторов. Известно, что в основе такого иммунозависимого заболевания, как ревматоидный артрит, лежат дисрегуляторные процессы в иммунной системе, в том числе связанные с нарушениями гомеостатической пролиферации Т-лимфоцитов, триггером которой является лимфопения. В связи с физиологической инволюцией тимуса именно гомеостатическая пролиферация, влияет на восстановление пула Т-лимфоцитов у взрослых субъектов. Показана зависимость выраженности и продолжительности лимфопении от вариабельности нарушений гомеостатической пролиферации, что параллельно сопровождается рядом негативных эффектов: снижение разнообразия репертуара TCR, увеличение количества потенциально аутореактивных лимфоцитов, а также конверсия фенотипа наивных Т-лимфоцитов в Т клетки памяти. Кроме того, в ряде исследований были продемонстрированы дефицит и снижение функциональной активности Treg при ревматоидном артрит, которые авторы связали с негативным влиянием провоспалительного цитокинового фона. Вышеописанные изменения могут приводить к нарушению аутоотолерантности и способствовать манифестации аутоиммунных заболеваний, в т.ч. ревматоидного артрита. В этой связи настоящее диссертационное исследование, посвященное изучению влияния гуморальных факторов гомеостатической пролиферации IL-7 и IL-15 на функциональную и пролиферативную активность Treg здоровых лиц и пациентов с ревматоидным артритом, несомненно является 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 гомеостатической пролиферации. Кроме

того, 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. Все исследования выполнены в системе *in vitro*.

Автору удалось получить ряд важных результатов, касающихся особенностей влияния факторов гомеостатической пролиферации на супрессорную активность Treg-клеток. Так впервые было показано, что Treg-клетки способны эффективно подавлять медленную пролиферацию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> 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 сильной 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<sup>+</sup>RORγt<sup>+</sup>FoxP3<sup>-</sup> и CD4<sup>+</sup>RORγt<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>-лимфоцитов, которое коррелировало с тяжестью заболевания. Таким образом, полученные результаты позволяют расширить современные представления о негативном влиянии гомеостатической пролиферации 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 RORγt, как дополнительный параметр 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.

Судя по автореферату выводы, сделанные диссертантом, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Принципиальных замечаний, касающихся содержания и оформления работы, нет.

Результаты, изложенные в автореферате, позволяют заключить, что исследование Шевырева Д.В. «Влияние гуморальных факторов гомеостатической пролиферации на T-регуляторные клетки в норме и при ревматоидном артрите *in vitro*» является самостоятельной научно-квалификационной работой на соискание ученой степени кандидата



медицинских наук. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 № 335), а её автор Шевырев Д.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09. – Клиническая иммунология, аллергология.

Главный научный сотрудник отдела клиническо-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,

доктор медицинских наук по специальности 14.00.36 – аллергология, иммунология (по действующей номенклатуре 14.03.09 – клиническая

иммунология, аллергология), профессор

Нестерова Ирина Вадимовна

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Краснодарский край, г.Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. Тел: (861) 268-36-84  
Официальный сайт : <http://www.ksma.ru>; e-mail: [corpus@ksma.ru](mailto:corpus@ksma.ru)

Подпись д.м.н., профессора И.В. Нестеровой заверяю:

Учёный секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

д.ф.н, профессор



Т.А.Ковелина