

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Жуковой Юлии Владимировны

«Ко-экспрессия и среднее количество рецепторов к фактору некроза опухоли альфа на субпопуляциях иммунокомпетентных клеток в норме и у пациентов с ревматоидным артритом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология»

Диссертационная работа Жуковой Ю.В. посвящена сравнительному анализу ко-экспрессии и среднего числа рецепторов 1 и 2 типа к TNF α на клетках у здоровых доноров и пациентов с ревматоидным артритом (РА) на субпопуляциях иммунных клеток, в том числе для определения значимости указанных показателей для диагностики РА.

Не смотря на все успехи в терапии РА, эта нозология остается ведущим в структуре аутоиммунных заболеваний. Применение генно-инженерных биологических препаратов в ряде случаев не обеспечивает стойкую ремиссию и имеет значительное количество нежелательных эффектов. Таким образом, тема диссертационной работы Жуковой Ю.В. является актуальной, поскольку обусловлена необходимостью изучения молекулярных механизмов регуляции эффекторного потенциала основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток экспрессирующих рецепторы к различным про- и противовоспалительным цитокинам у больных РА. Изучение данных процессов может являться перспективной платформой для разработки дополнительных критериев диагностики иммуноопосредованных заболеваний и терапевтической мишенью для создания новых подходов в лечении.

Диссертация написана в традиционном стиле и содержит «Введение», «Обзор литературы», главу «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение», «Заключение» и «Выводы». Объем работы составляет 155 страниц машинописного текста, включающего рисунок. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 285 источников.

Название отражает полностью суть работы. Цель работы сформулирована корректно, поставленные задачи соответствуют цели и изложены в 4 пунктах.

Введение содержит актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость и 2 основных положения, выносимые на защиту.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Теоретическая и практическая значимость работы сформулированы корректно. Теоретическая значимость работы определяется изучением особенностей экспрессии и ко-экспрессии рецепторов к TNF α , на двенадцати основных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток у здоровых доноров, сравнение полученных данных с показателями пациентов с ревматоидным артритом, а также оценка влияния патогенетической терапии на экспрессию рецепторов на изучаемых популяциях клеток. Практическая значимость подтверждается разработкой диагностической математической модели, для которой получен патент.

Обзор литературы состоит из 5 подглав, содержит современные представления о структуре и функции фактора некроза опухоли альфа и его рецепторов, регуляции внутриклеточного сигналинга, TNF α – опосредованной регуляции биологических функций отдельных популяций иммунных клеток, роли TNF α -опосредованной передачи сигналов при ревматоидном артрите.

Глава «материалы и методы» написана подробно и логично, из которой следует, что работа выполнена на репрезентативной выборке с использованием современных иммунобиологических методов. Дизайн исследования, методическая база, техническая вооруженность соответствует поставленным задачам.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 8 разделов, расположенных последовательно в соответствии с поставленными задачами и логической последовательностью. При оценке ко-экспрессии и среднего количества рецепторов на клетках исследуемых субпопуляций, выявлено, что субпопуляции различаются между собой по данным показателям, что автор связывает с различиями в функциях изучаемых клеточных популяций. Наибольшими различиями отличались хелперные и цитотоксические

субпопуляции клеток памяти, что, по мнению автора, отражает потенциал этих клеток реализовывать ответ на действие медиатора TNF α .

При сравнительной оценке ко-экспрессии и среднего количества рецепторов к TNF α у здоровых доноров и пациентов с ревматоидным артритом, также были выявлены субпопуляции наиболее значимо различающиеся по этим показателям и проведена оценка влияния на них терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб.

Проведенный в работе корреляционный анализ показал ассоциировалось ко-экспрессии и среднего количества рецепторов к TNF α с клиническими проявлениями ревматоидного артрита, что является важным с диагностической и прогностической точки зрения.

Заключительный раздел посвящен построению параметрической логистической регрессионной модели диагностики ревматоидного артрита на основании различий в показателях экспрессии рецепторов к TNF α .

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор сравнивает полученные данные с теми, что представлены в современной мировой литературе. Заключение представляет собой краткое изложение основных результатов, полученных в работе. Выводы сформулированы четко и соответствуют поставленным задачам.

Результаты диссертации доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Получен 1 патент.

В целом положительно оценивая представленную диссертацию, возникли вопросы, которые не снижают общего положительного впечатления о диссертационной работе.

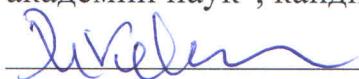
1. На дубль-позитивных клетках здоровых доноров, для всех исследованных популяций, а именно: моноцитов, В-лимфоцитов, хелперных и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессия обоих типов рецепторов к TNF α выше, связано ли это с функциональным ответом клеток? О чем может говорить отсутствие такой закономерности у пациентов с РА?

2. В своем исследовании вы изучали экспрессию и ко-экспрессию рецепторов к TNF α на клетках крови, почему не проводилась оценка этих показателей на клетках суставной жидкости?

Представленная диссертация Жуковой Ю.В. является научной квалификационной работой. По актуальности избранной темы, поставленных задач, новизне и значимости полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9, предъявляемым к кандидатским диссертациям диссертация («Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г. с изменениями от 11.09.21 г. № 335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

Заместитель руководителя филиала по научной и клинической работе, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", кандидат медицинских наук



Королев Максим Александрович

НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН

Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Тел. (383) 332-29-59,

E-mail: kormax@bk.ru

Подпись Королева Максима Александровича заверяю.

Ученый секретарь НМС НИИКЭЛ - филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН



Власова Н.В. / «23» ноября 2021 г.