

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. **«Ко-экспрессия и среднее количество рецепторов к фактору некроза опухоли альфа на субпопуляциях иммунокомпетентных клеток в норме и у пациентов с ревматоидным артритом»** относится к актуальному и современному направлению в исследованиях системы цитокинов, связанному с изучением экспрессии мембраносвязанных рецепторов к $\text{TNF}\alpha$. $\text{TNF}\alpha$ обеспечивает межклеточное взаимодействие и обладает очень широким спектром эффектов на клетки, которые зависят от количества рецепторов на клетке и соотношения типов рецепторов. При этом уровень интенсивности реагирования клетки на медиатор зависит от плотности экспрессии рецепторов на поверхности клеток. В настоящее время изменения ко-экспрессии и среднего количества рецепторов практически не изучены, поэтому работа Жуковой Ю.В. представляет большой научный интерес и является актуальной.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 155 страницах и состоит из таких основных разделов как обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы. Диссертация содержит 28 рисунков и 20 таблиц. Библиографический список сформирован из 285 литературных источников, из них 26 на русском языке.

Автором сформулирована цель исследования — провести сравнительный анализ ко-экспрессии и среднего числа рецепторов 1 и 2 типа к $\text{TNF}\alpha$ у

здоровых доноров и пациентов с ревматоидным артритом (РА) на субпопуляциях иммунных клеток, охарактеризовать значимость указанных показателей для диагностики РА. Поставленные задачи соответствуют цели и согласуются с содержанием работы. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость четко сформулированы и не вызывают сомнений.

В первой главе диссертации, обзоре литературы, автор рассматривает структуру и функции рецепторов к $\text{TNF}\alpha$, сигнальные механизмы, реализуемые при активации рецепторов, регуляцию рецепторов на различных типах иммунокомпетентных клеток и роль в развитии ревматоидного артрита.

Вторая глава описывает дизайн исследования, содержит подробное описание используемых методов. Для выполнения поставленных задач автор использовал методы проточной цитометрии, при этом оценка среднего количества мембраносвязанных рецепторов к цитокинам производилась с использованием калибровочных частиц для перевода величин интенсивности флуоресценции в количество рецепторов на поверхности клеток. Использование подхода с определением количества рецепторов в стандартизованных величинах, которые не зависят от используемого оборудования либо его настроек (каковыми не являются наиболее часто используемые прямые показатели интенсивности флуоресценции, выражаемые в условных единицах), является оправданным. Диссертант описывает используемые методы статистической обработки данных, применяемое построение логистической линейной регрессии для оценки ассоциации между ко-экспрессией и средним количеством мембраносвязанных рецепторов и клиническими показателями течения ревматоидного артрита.

В третьей главе диссертации изложены результаты собственных исследований. Приводятся данные, полученные при последовательном решении поставленных задач исследования.

В результате выполненных исследований произведена оценка ко-экспрессии и среднего количества мембраносвязанных рецепторов к $\text{TNF}\alpha$ у здоровых доноров на 12 субпопуляциях иммунокомпетентных клеток. Были

установлены отличия как по ко-экспрессии, так и по среднему количеству рецепторов на поверхности клеток между различными субпопуляциями иммунокомпетентных клеток у здоровых доноров. Для Т-лимфоцитов наибольшее процентное содержание клеток экспрессирующих рецептор 2 типа для $\text{TNF}\alpha$ наблюдалось среди цитотоксических и хелперных клеток памяти, в сочетании с высоким средним количеством второго типа рецептора к $\text{TNF}\alpha$ на клетках данных субпопуляций, что автор связывает с различиями в регуляции экспрессии рецепторов на данных клетках.

Проведенный автором сравнительный анализ ко-экспрессии и среднего количества мембраносвязанных рецепторов к $\text{TNF}\alpha$ при ревматоидном артрите представляют значительный интерес, поскольку проводятся сразу на большом количестве субпопуляций иммунокомпетентных клеток, активно вовлеченных в патогенез данного заболевания.

Не меньший интерес представляет также оценка влияния проводимой патогенетической терапии ритуксимабом на ко-экспрессию и среднее количество рецепторов, а также выявленные корреляционные связи этих показателей с клиническими проявлениями РА.

В 4-й главе — Обсуждение полученных результатов — диссертант проводит рассуждения, связывающие полученные результаты с известными современными научными данными, обосновывающими сформулированные выводы.

Обоснованность научных положений, выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Список литературы содержит достаточное количество современных отечественных и зарубежных источников. Результаты исследования доложены и обсуждены на ряде научных конференций, список публикаций автора по теме диссертации составляет 6 статей в отечественных и зарубежных журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК, получен 1 патент.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми к нему требованиями.

Диссертационная работа Жуковой Ю.В. на тему «Ко-экспрессия и среднее количество рецепторов к фактору некроза опухоли альфа на субпопуляциях иммунокомпетентных клеток в норме и у пациентов с ревматоидным артритом» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Сенникова С.В., и полностью соответствует требованиям п. 9, предъявляемым к кандидатским диссертациям «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.

Д-р биол. наук, профессор,
главный научный сотрудник
отдела геномных исследований

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора  С.Н. Щелкунов

Тел.: +7(383)363-47-00

e-mail: snshchel@vector.nsc.ru

Подпись С.Н. Щелкунова заверяю:

Начальник отдела кадров

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

19 ноября 2021

 И.В. Ильин

Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора)

630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово,

Тел: +7(383)363-47-00

e-mail: vector @vector.nsc.ru