

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шнайдер Марии Александровны «ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК НА СВОЙСТВА ФИБРОБЛАСТОПОДОБНЫХ СИНОВИАЛЬНЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ *IN VITRO*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология»

Работа Шнайдер М.А. посвящена актуальной теме – иммунопатогенезу ревматоидного артрита (РА), поиску новых клеток – мишеней и таргетных препаратов способных повысить эффективность современной терапии болезни. Клетки синовиальной оболочки больных РА характеризуются разнородностью, описано несколько морфологических вариантов синовита. Характерной чертой для всех субтипов синовита при РА, является активация и пролиферация фибробластоподобных синовиальных клеток (ФСК). ФСК - доминирующая популяция клеток в гиперплазированном ревматоидном синовии и в месте инвазии синовиальной оболочки в хрящевую и костную ткань. В последние годы стало известно, что ФСК выполняют функции клеток врожденного иммунитета и могут быть первым типом клеток, реагирующим на аутоантиген при раннем или доклиническом РА. Активированные цитокинами ФСК являются основным источником провоспалительных медиаторов, металлопротеиназ, других биологически активных веществ, принимают участие в деструкции хрящевой и костной ткани, активируют миграцию и пролиферацию в синовиальной оболочке антигенпрезентирующих клеток, субпопуляций Т и В-лимфоцитов, нейтрофилов, НК - клеток, способствуют процессу ангиогенеза. Участие ФСК в патогенезе РА на всех этапах заболевания, определяют перспективу поиска новых вмешательств, направленных на изменение фенотипа и

функции ФСК. Предполагается, что эффективных результатов можно достичь воздействием на эпигеном этих клеток, в частности применением модуляторов метилирования ДНК, поскольку известно, что ФСК больных РА *in vitro* характеризуются стабильным, возникающим *in vivo* фенотипом, обусловленным тотальным гипометилированием ДНК. Доклинические и клинические исследования, посвященные коррекции нарушений метилирования ДНК в ФСК больных РА единичны. Это дает основание считать, что научная проблема диссертационной работы Шнайдер М.А. является актуальной.

Важно отметить, что автором проделана большая методическая работа по культивированию ФСК, полученных из синовиальной оболочки больных с активным РА, которым была проведена операция эндопротезирования. Получение первичной культуры и ее поддержание в течение длительного времени – достаточно трудная задача, с которой автор, один из первых в РФ, успешно справился. Для достижения цели исследования автором поставлены и полностью решены 4 задачи.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые была охарактеризована способность ФСК больных РА в культуре *in vitro* спонтанно синтезировать провоспалительные и противовоспалительные цитокины, остеопротегерин, RANKL. Их концентрация значительно возрастает при стимуляции IL-1 β . Автор работы, используя разные дозы известных модуляторов метилирования ДНК с разнонаправленным действием впервые показал, что синтез ФСК ряда провоспалительных цитокинов снижался при добавлении в культуры донатора метильных групп S-AdoMet в определенных дозах. Деметилатор гидралазин не менял синтез цитокинов, а генистеин в некоторых дозах снижал продукцию IL-6 и IL-17. Впервые показано, что метилирующие ДНК соединения - S-AdoMet и генистеин снижают продукцию остеопротегерина и RANKL в культуре ФСК. Впервые выявлено, что S-AdoMet усиливает синтез

ФСК больных РА GM – CSF. Впервые установлено, что 40 – 45% ФСК больных РА в культуре способны к миграции и инвазии, внесение в культуры метилирующих и деметилирующих соединений уменьшают их миграционную и инвазивную активность. Практическое значение полученных данных заключается в том, что, по мнению автора, ФСК больных РА могут быть мишенью для таргетной терапии, а культура ФСК - моделью доклинического скрининга новых лекарственных препаратов для лечения РА.

Выводы и рекомендации автора диссертации основаны на достаточном количестве пациентов с РА, от которых был забран послеоперационный материал для последующего культивирования ФСК. Результаты исследования и выводы научно обоснованы, а достоверность полученных результатов подтверждена адекватно проведенным статистическим анализом. Основное содержание диссертационного исследования полно отражено в 11 научных работах соискателя, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК.

Таким образом, судя по материалам автореферата, диссертационная работа Шнайдер Марии Александровны на тему «Влияние модуляторов метилирования ДНК на свойства фибробластоподобных синовиальных клеток больных ревматоидным артритом *in vitro*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» является самостоятельной научно - квалификационной работой, содержащей новое решение одной из актуальных научных задач клинической иммунологии – изучение патогенетической роли синовиальных фибробластов больных ревматоидным артритом и методов их эпигенетической коррекции. Сформулированные задачи полностью решены. По актуальности проблемы, использованному комплексу методов исследования, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов

диссертационная работа Шнайдер Марии Александровны соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (150000, ул. Революционная, 5; (4852) 30 – 56 – 41; rector@ysmu.ru)

Шилкина Н. П.

Подпись Шилкиной Н.П. Заверяю

