

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

руководителя филиала, заведующего 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», доктора медицинских наук Королева Максима Александровича на диссертационную работу Фишер Марины Сергеевны «Индукция антиген-специфической толерантности с помощью дендритных клеток, трансфицированных ДНК-конструкциями, при экспериментальном артрите», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Фишер М.С., посвященная изучению возможности индукции иммунологической толерантности, с помощью дендритных клеток, трансфицированных ДНК-конструкциями, при экспериментальном артрите, является крайне актуальной и имеет большое научное и практическое значение.

Аутоиммунные заболевания представляют собой распространённую проблему, которая затрагивает большой процент трудоспособного населения, и ведет к потере трудоспособности и инвалидизации населения. Главными особенностями патогенеза являются утрата толерантности и активация иммунной системы против собственных антигенов, что приводит к повреждению клеток и тканей организма.

Существующие методы лечения аутоиммунных заболеваний имеют ряд недостатков, таких как неспецифическое иммуносупрессивное воздействие, которое может вызывать серьёзные побочные эффекты, включая инфекционные и онкологические заболевания. Кроме того, не всегда удаётся достичь стойкой ремиссии или улучшения состояния пациента. Эти проблемы подчёркивают необходимость поиска новых подходов к лечению, одним из которых является индукция иммунологической толерантности.

Для восстановления иммунологической толерантности используются толерогенные дендритные клетки. В данной работе изучаются эффекты антиген-специфических дендритных клеток, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с неспецифической иммуносупрессией.

Таким образом, исследование индукции антиген-специфической толерантности с помощью толерогенных дендритных клеток при аутоиммунных заболеваниях, в диссертационной работе, представляет собой актуальную задачу.

### **Соответствие темы диссертации указанной специальности**

Тема диссертационной работы полностью соответствует специальности 3.2.7. Иммунология (Направления исследования: №6 Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов. №7 Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий).

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов**

Достоверность и обоснованность данных, полученных в диссертационном исследовании, обеспечивается подробным описанием методов исследования, продуманным дизайном работы, использованием адекватных статистических методов обработки полученных данных. Эксперименты проведены в соответствии с целью и задачами исследования. Выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, корректны и основаны на полученных результатах.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 статьи в журналах, индексирующихся в базах Scopus и/или Web of Science, и рекомендованных ВАК РФ.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы**

В проведенном исследовании в соответствии с целью и задачами, автором были получены данные, определяющие научную новизну и практическую значимость диссертационной работы.

В работе представлены новые данные о создании антиген-специфических дендритных клеток с помощью ДНК-конструкций, кодирующих IL-10, CCR9 и эпитопы коллагена II типа. Впервые было показано, как трансфицированные дендритные клетки могут использоваться для подавления патологических реакций и формирования иммунологической толерантности при экспериментальном артрите. Также впервые в России была отработана комбинированная модель антиген-коллаген индуцированного артрита, которая по иммунологическим и



гистологическим параметрам приближена к ревматоидному артрит, что имеет огромное значение для дальнейших разработок терапии аутоиммунных заболеваний.

Данное исследование представляет собой первую попытку проведения доклинических испытаний с использованием дендритных клеток, модифицированных ДНК-конструкциями, с целью индукции иммунологической толерантности при экспериментальном артрите. Результаты исследования могут быть применены для дальнейших разработок терапии для восстановления иммунологической толерантности при аутоиммунных заболеваниях или трансплантационных реакций.

### **Общая оценка диссертации**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, изложена на 111 страницах и включает главы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы». Работа иллюстрирована 21 рисунками и 3 таблицами. «Список литературы» включает 176 источников.

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

Введение содержит актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, 2 основных положения, выносимых на защиту, степень достоверности и апробацию результатов исследования, публикации и личный вклад автора. Научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Обзор литературы состоит из 3 подглав и заключения, содержит современные представления о клеточных методах терапии аутоиммунных заболеваний, различных моделях артрита на лабораторных животных. Глава проиллюстрирована рисунками, таблицами, некоторые из них соискатель выполнил лично на основе проанализированных данных. Автор анализирует методы клеточной терапии на основе мезенхимальных стромальных клеток, толерогенных дендритных клеток и Т-регуляторных клетках, приводя минусы, плюсы и опыт применения описываемых технологий.

Глава материалы и методы написана подробно, представлены современные методы для анализа фенотипических и функциональных свойств исследуемых факторов и клеточных популяций. Все методы изложены подробно с описанием использованных расходных материалов.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из разделов, расположенных последовательно в соответствии с поставленными задачами и логической последовательностью.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор сравнивает полученные данные с теми, что представлены в современной мировой литературе. Заключение представляет собой краткое изложение основных данных, полученных в работе.

Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют полученным результатам, выводы свидетельствуют о достижении поставленной соискателем цели.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями, а его содержание соответствует данным, представленным в диссертации, и содержит основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

### **Вопросы и замечания**

Оценивая работу положительно и отмечая ее несомненную новизну, есть несколько вопросов, которые носят дискуссионный характер, а именно:

1. Какие биомаркеры могут быть использованы для оценки эффективности клинического применения трансфицированных дендритных клеток?
2. Учитывая полученные результаты оценки влияния трансфицированных дендритных клеток на течение экспериментального артрита, каким Вам представляется фармакокинетический профиль будущего биомедицинского клеточного продукта и терапевтическая схема использования?

### **Заключение**

Диссертационная работа Фишер Марины Сергеевны «Индукция антиген-специфической толерантности с помощью дендритных клеток, трансфицированных ДНК-конструкциями, при экспериментальном артрите», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне и представляющим интерес для решения задач современной иммунологии в области клеточной иммунотерапии аутоиммунных заболеваний. Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для защиты, и выводы, которые свидетельствуют о личном вкладе автора в выполненную работу.

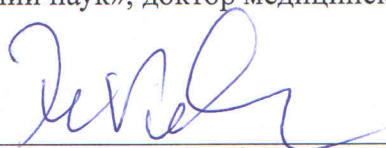
Диссертация Фишер М.С. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции №1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор



заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.2.7. Иммунология.

**Официальный оппонент:**

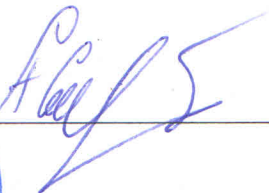
Руководитель филиала, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», доктор медицинских наук



Королев Максим Александрович

Подпись доктора медицинских наук, Королева Максима Александровича заверяю:

Ученый секретарь Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН), кандидат биологических наук



Соловьева Анастасия Олеговна

Дата: 26.05.2025 г.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Институт клинической и экспериментальной лимфологии - филиал ИЦиГ СО РАН

тел. +7 (383) 333-64-09

e-mail: [lymphology@niikel.ru](mailto:lymphology@niikel.ru)

Сайт: <https://www.niikel.ru/>