

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**на диссертацию Альшевской Алины Анатольевны**

**«Экспрессия мембраносвязанных рецепторов к фактору некроза опухоли альфа и интерлейкину 1 бета на иммунокомпетентных клетках больных ревматоидным артритом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология**

Диссертационная работа Альшевской А.А. «Экспрессия мембраносвязанных рецепторов к фактору некроза опухоли альфа и интерлейкину 1 бета на иммунокомпетентных клетках больных ревматоидным артритом» относится к актуальному и современному направлению в исследованиях системы цитокинов, связанному с изучением продукции мембраносвязанных рецепторов к иммуномодуляторным цитокинам. Цитокины как молекулы, обеспечивающие межклеточное взаимодействие, обладают очень широким спектром эффектов на клетки, которые зависят не только от содержания растворимых форм цитокинов и от типа клеток, на поверхности которых представлены их рецепторы, но и от количества рецепторов на клетке. При этом функциональный ответ клетки на медиатор зависит от плотности рецепторов на ее поверхности, а именно, может иметь определенную закономерность по уровню интенсивности реагирования в зависимости от количества рецепторов на мембране клеток, а также по типу реагирования. Однако, изменения при патологиях количества рецепторов к основным иммунорегуляторным цитокинам на поверхности клеток в настоящее время мало изучены. В свете этого несомненный интерес представляет исследование уровня продукции рецепторов к ключевым

провоспалительным цитокинам TNF- $\alpha$  и IL-1- $\beta$  при ревматоидном артрите, выполненное в диссертационной работе Альшевской А.А.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 132 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 23 рисунка и 4 таблицы. Библиографический список сформирован из 251 литературного источника, из них 18 на русском языке.

Автором сформулирована цель исследования – Исследовать показатели экспрессии мембраносвязанных рецепторов к провоспалительным цитокинам TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у больных ревматоидным артритом и оценить их ассоциированность с активностью заболевания. Поставленные задачи полностью соответствуют цели и согласуются с содержанием работы.

Важным достоинством рецензируемой работы является то, что исследования проведены не на общепринятых животных моделях ревматоидного артрита, а на клиническом материале, полученном от больных пациентов.

В первой главе диссертации, обзоре литературы, автор рассматривает структуру и функции цитокинов TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  и их растворимых и мембраносвязанных рецепторов, а также современные методы оценки продукции мембраносвязанных рецепторов к цитокинам. Отдельно автор останавливается на описании роли провоспалительных цитокинов и их рецепторов в исследуемом заболевании – ревматоидном артрите.

Вторая глава, описывает объект и дизайн исследования, содержит подробное описание используемых методов. Для выполнения поставленных задач автор использовал методы проточной цитометрии, при этом оценка плотности мембраносвязанных рецепторов к цитокинам производилась с



использованием калибровочных частиц для перевода величин интенсивности флюоресценции в количество рецепторов на поверхности клеток. Для определения сывороточного содержания растворимых форм рецепторов и цитокинов автор применял методы иммуноферментного анализа. Диссертант подробно описывает используемые методы статистической обработки данных, применяемое построение моделей множественной линейной регрессии для оценки ассоциации между показателями продукции мембраносвязанных и содержания растворимых рецепторов и медиаторов и интегральным показателем активности ревматоидного артрита DAS-28.

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

В результате выполненных исследований произведена комплексная оценка содержания мембраносвязанных и растворимых форм рецепторов к TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  и сопоставление с данными по сывороточному уровню цитокинов. Были установлены отличия в уровне представленности на поверхности клеток рецепторов к иммуномодуляторным цитокинам различными субпопуляциями иммунокомпетентных клеток в норме и при патологии, что свидетельствует о формирующихся при воспалительных заболеваниях изменениях не только в показателях продукции медиаторов и растворимых форм рецепторов, но и в представленности мембраносвязанных рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток. Показано, что изменение числа рецепторов к TNF $\alpha$  и к IL-1 $\beta$  на поверхности иммунокомпетентных клеток в большей степени ассоциировано с показателем активности ревматоидного артрита DAS-28 по сравнению с показателями растворимых медиаторов, растворимых форм рецепторов и показателями процентного содержания в субпопуляциях клеток, презентующих рецепторы, что указывает на вовлеченность изменения

плотности рецепторов к цитокинам на поверхности этих клеток в патологический процесс при заболевании.

Выявленные автором изменения в показателях продукции мембраносвязанных рецепторов к  $\text{TNF}\alpha$  и к  $\text{IL-1}\beta$  представляют значительный интерес, так как ранее не было показано, что у больных ревматоидным артритом не на всех типах клеток происходят однонаправленные изменения процента клеток, продуцирующих рецепторы, и числа рецепторов на поверхности этих клеток по сравнению со здоровыми донорами.

В 4-й главе – «Обсуждение полученных результатов» – диссертант приводит возможные гипотезы, связывающие полученные результаты с известными современными научными данными, обосновывает сформулированные выводы.

В целом диссертация производит впечатление хорошо продуманного исследования, описанного тщательно и последовательно. 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 и семинаров, список публикаций автора по теме диссертации составляет 15 наименований, в том числе две статьи в отечественных журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК, и три в зарубежной печати.

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



Вместе с тем хотелось бы сделать ряд замечаний по тексту диссертации:

1. Обзор написан хорошо, но он значительно бы выиграл, если бы ключевые моменты были проиллюстрированы схемами.
2. В названии диссертации и везде по тексту используется слово «экспрессия», которое подразумевает различную интерпретацию в зависимости от контекста. Английское слово «expression» в переводе на русский язык означает «выражение (какого-либо признака)» и обычно употребляется в научной литературе в значении «экспрессия генов». При чтении диссертации приходится догадываться, когда слово «экспрессия» означает «продукция» (в случае словосочетания «уровень экспрессии рецепторов»), а когда «представленность» (в случае словосочетания «плотность экспрессии рецепторов на поверхности клеток»).
3. В тексте имеются немногочисленные опечатки и неудачные обороты, например: «... поскольку каждая популяция имеет определенный уровень экспрессии рецепторов к TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , то и пороговое число рецепторов разное будет разным для разных субпопуляций...» (с. 89).

Следует отметить, что выявленные недочеты никоим образом не умаляют достоинств выполненной важной объемной работы и не влияют на общую высокую оценку диссертации Альшевской А.А.

Диссертационная работа Альшевской А.А. на тему «Экспрессия мембраносвязанных рецепторов к фактору некроза опухоли альфа и интерлейкину 1 бета на иммунокомпетентных клетках больных ревматоидным артритом» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной по руководством доктора медицинских наук, профессора Сенникова С.В., и полностью соответствует требованиям п. 9, предъявляемым к кандидатским диссертациям (Положение о порядке присуждения ученых степеней, утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее

автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент,  
профессор,  
доктор биологических наук,  
заведующий отделом геномных  
исследований и разработки  
методов ДНК-диагностики  
поксвирусов ФБУН ГНЦ  
вирусологии и биотехнологии  
«Вектор»



Щелкунов  
Сергей Николаевич

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора биологических наук защищена по  
специальности 03.00.03 – молекулярная  
биология

Подпись Щелкунова С.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор"  
кандидат биологических наук, доцент



 О.А. Плясунова

**Реквизиты:**

630559 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирский район,  
Новосибирская область. Тел.: +79039399480. E-mail: snshchel@vector.nsc.ru