

В диссертационный совет Д 001.001.01 при ФГБНУ НИИФКИ

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»

Актуальность темы диссертации Шнайдер М.А. определяется ключевой ролью основных стромальных клеточных элементов синовиальной оболочки суставов – фибробластоподобных синовиальных клеток (ФСК) в патогенезе ревматоидного артрита (РА).

Широкая распространенность РА среди взрослого работоспособного населения развитых стран и большое количество разнообразных осложнений определяют значительное экономическое влияние этого заболевания на общество. Надежды, которые возлагались на появившиеся в последние десятилетия новые классы эффективных препаратов – моноклональные антитела к TNF α и IL-6, низкомолекулярные ингибиторы янус-киназ, оправдались далеко не полностью. Несмотря на уменьшение с их помощью активности болезни, смертность от РА остаётся на прежнем уровне, а распространение инвалидности за последние годы постоянно увеличивается, что существенно сказывается на качестве жизни пациентов. В связи с этим РА остаётся социально значимым заболеванием, и поиски новых подходов к его лечению являются весьма важной задачей современной медицины.

В последние годы интерес исследователей разных специальностей к функциональным свойствам ФСК у больных РА обусловлен новыми данными о том, что эта субпопуляция клеток не только доминирует в клеточном ансамбле инфильтрированной провоспалительными клетками синовиальной ткани в развернутой стадии болезни, но и может быть первым типом клеток, реагирующим на аутоантиген при раннем или доклиническом этапах развития болезни, выполняя функцию клеток врожденного иммунитета. Причем активированные ФСК являются основным источником провоспалительных медиаторов, других биологически активных веществ, участвуют в деструкции хрящевой и костной ткани, привлекая в

синовиальную ткань фагоцитирующие клетки, различные субпопуляции Т и В-лимфоцитов, нейтрофилы, НК – клетки.

Участие ФСК на ранних и поздних этапах прогрессирования РА определяют необходимость разработки новых медикаментозных вмешательств, способных снижать провоспалительную активность этих клеток. Известно, что ФСК больных РА характеризуются стабильным, возникающим *in vivo* и сохраняющимся после неоднократных пассажей *in vitro* тотальным гипометилированием ДНК. Поэтому одним из возможных подходов к коррекции провоспалительного потенциала ФСК является использование соединений, метилирующих ДНК клеток. Доклинические и клинические исследования коррекции нарушений метилирования ДНК в ФСК больных РА единичны, и это дает основание считать, что научная проблема диссертационной работы Шнайдер М.А. является актуальной.

Во введении автореферата автор работы четко обосновывает актуальность исследования, указывает его цель и задачи, формулирует положения о научной новизне и научно-практической значимости работы, излагает основные положения, выносимые на защиту. Для достижения цели исследования автором поставлены и полностью решены 4 задачи. Следует особо отметить, что автором впервые в РФ проделана большая методическая работа по воспроизведению из послеоперационного материала синовиальной ткани больных РА первичной культуры ФСК, поддержанию культуры в течение нескольких пассажей, получение и тщательное хранение супернатантов культур клеток для последующей оценки в них различных цитокинов. Важно подчеркнуть, что использованные автором методы современны и полностью адекватны решению поставленных задач.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые охарактеризована способность ФСК больных РА в культуре *in vitro* спонтанно продуцировать провоспалительные и противовоспалительные цитокины, остеопротегерин, RANKL. Автор убедительно показала, что уровень перечисленных цитокинов значительно возрастает при стимуляции IL-1 β . Используя разные дозы метилирующих ДНК соединений (адеметионин - SAME и генистеин) и деметилирующего агента гидралазина, автор диссертации впервые показала, что синтез ФСК ряда провоспалительных цитокинов снижался при добавлении в культуры донатора метильных групп SAME в определенных дозах. Деметилиатор гидралазин не менял синтез цитокинов, а генистеин в некоторых дозах снижал продукцию IL-6 и IL-17. Впервые установлено, что метилирующие ДНК соединения - SAME и генистеин снижают продукцию в культуре ФСК ключевых в развитии остеолитических цитокинов - остеопротегерина и RANKL.

Впервые выявлено, что добавление SAME в культуры ФСК усиливает синтез ФСК больных РА GM – CSF. Автор впервые показала, что 40 – 45% ФСК больных РА в культуре *in vitro* способны к миграции и инвазии, внесение в культуры метилирующих и деметилирующих соединений уменьшают их миграционную и инвазивную активность. Важно отметить, что повышенная миграция и инвазия ФСК лежат в основе прогрессирования болезни и вовлечения в процесс здоровых суставов.

Практическое значение полученных в работе результатов заключается в том, что ФСК больных РА могут быть мишенью для таргетной терапии, а культура ФСК - моделью доклинического скрининга новых лекарственных препаратов для лечения РА, что убедительно демонстрирует автор в своих исследованиях.

Результаты работы и выводы научно обоснованы, а достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством больных РА, у которых был забран послеоперационный материал для культивирования ФСК, и адекватно проведенным статистическим анализом. Содержание диссертационной работы изложено в 11 научных работах соискателя, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Материалы автореферата позволяют заключить, что диссертационная работа Шнайдер Марии Александровны на тему «Влияние модуляторов метилирования ДНК на свойства фибробластоподобных синовиальных клеток больных ревматоидным артритом *in vitro*» по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология», по актуальности проблемы, использованному комплексу современных методов исследования, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор работы Шнайдер М.А. заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Кандидат медицинских наук, доцент. Биотехнологический центр «БиоТех»
Сам ГМУ г. Самара (Адрес: 443079, г. Самара, ул. Гагарина, 20; эл. почта:
info@samsmu.ru; телефон: +7(846) 374-10 -04)

Росинская Виктория Викторовна

Подпись Россинской В. В.

