

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»

Диссертация Шнайдер М.А. посвящена актуальной проблеме иммунопатогенеза ревматоидного артрита (РА), касающейся характеристики провоспалительных и противовоспалительных свойств особой субпопуляции клеток воспаленной синовиальной ткани – фибробластоподобных синовиальных клеток (ФСК), их способности к миграции и инвазии и коррекции выявленных нарушений, с помощью известных соединений, модулирующих метилирование ДНК. ФСК не только преобладающая популяция клеток паннуса при далеко зашедшей стадии развития РА, в месте инвазии синовиальной оболочки в хрящевую и костную ткань, но они способны выполнять функции клеток врожденного иммунитета и могут быть первым типом клеток, реагирующим на аутоантиген при раннем или доклиническом РА. 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, NK – клетки. Участие ФСК на ранних и поздних этапах прогрессирования РА, определяют перспективу поиска новых вмешательств, способных корректировать фенотип и провоспалительную активность ФСК. Автор предполагает, что эффективных результатов можно достичь с применением соединений, способствующих метилированию ДНК в ФСК, поскольку известно, что в условиях *in vitro* ФСК характеризуются фенотипом характерным для тотального гипометилирования ДНК. Доклинические и клинические исследования, посвященные коррекции нарушений метилирования ДНК в ФСК больных РА единичны и это позволяет считать, что научная проблема диссертационной работы Шнайдер М.А. является актуальной.

Во введения убедительно обосновывает актуальность исследования, указывает цель и задачи работы, формулирует научную новизну и научно-практическую значимость исследования, 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 культивированию ФСК, полученных из синовиальной оболочки больных с активным РА, которым была проведена операция эндопротезирования коленных, тазобедренных суставов. Получение первичной культуры *in vitro* и ее поддержание в течение длительного времени – достаточно трудная задача, с которой автор успешно справился, применяя самые современные методы культивирования. Хорошо обоснован, достаточно представителен и современен набор методов оценки продукции цитокинов в супернатантах культур ФСК, привлекает внимание метод миграции ФСК и их инвазивной способности.

Научная новизна работы не вызывает сомнений, поскольку автором впервые была охарактеризована спонтанная способность ФСК больных РА в культуре *in vitro* продуцировать провоспалительные и противовоспалительные цитокины, остеопротегерин, RANKL. Автор убедительно показал, что уровень перечисленных цитокинов значительно возрастает при стимуляции IL-1 β . Внося в культуры ФСК различные дозы метилирующих ДНК соединений (адеметионин - SAME и генистеин) и деметилирующего агента гидралазина впервые показал, что синтез ФСК ряда провоспалительных цитокинов снижался при добавлении в культуры донатора метильных групп SAME 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 - SAME и генистеин снижают продукцию в культуре ФСК, ключевых в развитии остеолита цитокинов - остеопротегерина и RANKL. Впервые выявлено, что SAME 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. Важно отметить, что повышенная миграция и инвазия ФСК лежат в основе прогрессии болезни и вовлечению 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 подтверждена достаточном числе больных РА, у которых был забран послеоперационный материал для культивирования ФСК и адекватно проведенным статистическим анализом. Основное содержание диссертационной работы полно отражено 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 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.

Д.м.н., профессор кафедры молекулярной и клеточной биологии медико – профилактического факультета Кемеровского государственного медицинского университета (Адрес: 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; Электронная почта: staff0@kemsma.ru; телефон 8 (384) 273 – 28 – 39)

Коростелев Александр Алексеевич

Подпись профессора Коростелева А.А. Заверяю



AKF

11.08.2022