

## ОТЗЫВ

**официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Смагиной Инны Владимовны на диссертацию Сурсяковой Надежды Владимировны на тему: «Особенности взаимодействия В-лимфоцитов и Т-хелперов, продуцирующих IL-17 (Th17), при рассеянном склерозе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки)**

### **Актуальность исследования**

В связи с широкой распространенностью и социальной значимостью рассеянного склероза (РС), с каждым годом становится более актуальной необходимость всестороннего изучения его патогенеза. Важно отметить, что патогенез рассеянного склероза чрезвычайно сложен, в связи с чем, несмотря на многочисленные исследования последних лет, сохраняется множество неустановленных закономерностей развития РС, окончательно не выяснено взаимодействие Т и В лимфоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов, на разных этапах развития заболевания. Выявление новых звеньев патогенеза РС способствуют установлению новых терапевтических мишеней и созданию препаратов изменяющих течение РС, использование которых, на данном этапе, позволяет сдерживать, но не останавливать прогрессирование заболевания.

В этой связи Надежда Владимировна Сурсякова определила актуальную цель: исследовать механизмы взаимодействия В-лимфоцитов и Т-хелперов (Th17), продуцирующих IL-17, при рассеянном склерозе. В целом работа направлена на углубление представлений о патогенезе РС, разработку эффективных подходов его прогнозирования и выбор тактики терапии, что позволяет считать работу актуальной и своевременной.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором в диссертации, научно обоснованы и аргументированы. Теоретические и методические положения, а также практические рекомендации диссертационного исследования основываются на изучении фундаментальных и прикладных трудов своевременных отечественных и зарубежных ученых, посвященных проблемам диагностики и патогенеза рассеянного склероза, роли Т-клеток и В-клеток, а также цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания. В своем исследовании автор соблюдает принципы научной преемственности с предшествующими работами по данной проблематике, согласованности полученных в диссертации результатов с основными теоретическими положениями, а также принципы комплексности и системности. Обоснованность результатов, полученных соискателем, подтверждается согласованностью экспериментальных данных и теоретических положений.

## **Степень научной новизны и достоверность результатов**

Диссертационная работа Н.В. Сурсяковой представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное с использованием валидизированных шкал и современных лабораторных методов, соответствующих поставленным цели и задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: выборка репрезентативна, использованы адекватные методы статистического анализа. В диссертационной работе представлены новые аспекты, связанные с взаимодействием В-лимфоцитов и Т-хелперных субпопуляций - Th17/Treg, отражающих про и противовоспалительную активность процесса при РС. Новыми являются данные о взаимосвязи показателей активности В-лимфоцитов и Th17 у больных РС. Впервые установлены изменение уровня IL-17, цитокина IL-10 и В-клеточного хемокина CXCL-13 под влиянием препаратов изменяющих

течение РС. Диссертационная работа полностью соответствует указанной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

### **Научно-практическая ценность работы**

Полученные диссертантом результаты имеют большое научное и практическое значение. К существенным научным результатам исследования следует отнести выявленные новые теоретические положения, совокупность которых расширяет имеющиеся знания о патогенезе рассеянного склероза. Практическая значимость работы заключается в выявленных в работе данных о взаимосвязи лимфоцитарных субпопуляций (Th17 и В-клетки) или их продуктов (IL-17), что может быть использовано в качестве потенциальных терапевтических мишеней при РС. Данные об их синергичном взаимодействии важны для корректного подхода к выбору стратегии лечения. В частности, они позволяют при терапевтическом подавлении одной популяции (прямо – с помощью специфичных моноклональных антител, или непрямо – при использовании любых препаратов, оказывающих действие на исследованные в работе клетки) прогнозировать изменения активности второй субпопуляции. Кроме того, связь сывороточного уровня В-клеточного хемокина CXCL-13 с клиническими показателями позволяет рассматривать его в качестве потенциального маркера для оценки прогноза заболевания или эффективности лечения.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 142 страницах. Структура диссертации четкая и логичная. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, глав с анализом собственных исследований, главы обсуждений полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 212

источников, в том числе 15 отечественных и 197 иностранных. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами, 16 рисунками, 2 клиническими примерами.

Целью работы явилось исследование механизмов взаимодействия В-лимфоцитов и Т-хелперов (Th17), продуцирующих IL-17, при рассеянном склерозе. Для реализации цели были сформулированы 4 задачи, решение которых полностью отображено в 6 выводах и практических рекомендациях. Статистическая обработка материала проведена корректно. Полученные результаты наглядно представлены в виде таблиц и рисунков.

При ознакомлении с диссертацией принципиальных замечаний не возникло, имеются отдельные технические погрешности и стилистические неточности, не влияющие на общую положительную оценку работы.

После рецензирования появился ряд вопросов, требующих уточнения:

1. Чем был обусловлен выбор препаратов (интерферон- $\beta$ , глатирамера ацетат, натализумаб) для анализа влияния на уровень факторов, характеризующих активность В-лимфоцитов и клеток Th17/Treg. Почему исключили доступные и используемые в реальной клинической практике препараты анти В клеточной терапии (окрелизумаб).
2. Вами показано, что при РС компоненты воспаления, обусловленные IL 17, постепенно начинают снижаться при достижении неврологического дефицита 2 балла по шкале EDSS. В вашей выборке до какого предела EDSS наблюдалось это снижение?
3. В анализируемой вами группе пациентов РС когнитивные способности по тесту PASAT были значимо ниже у пациентов, принимающих натализумаб, чем у пациентов, получавших глатирамера ацетат и пациентов без терапии. Есть ли этому, какое то объяснение?
4. В работе установлено, что IL-17 возможно использовать для оценки эффективности лечения, а CXCL-13 - для оценки тяжести заболевания. Какие критерии эффективности терапии вы оценивали и на протяжении, какого

промежутка времени. По каким показателям вы оценивали тяжесть заболевания?

5. В работе показана нетипичная для В-лимфоцитов способность продуцировать провоспалительный цитокин IL-17. Однако его количество, по-видимому, невелико, потому что В-лимфоциты не являются профессиональными продуцентами цитокинов. Будет ли В-клеточный IL-17 иметь значение для патогенеза РС?

6. Вами установлен ряд взаимосвязей уровней исследуемых лабораторных маркеров и функциональных систем по шкале EDSS. Можете ли вы как то объяснить, например связь уровня хемокина CXCL-13 с функцией тазовых органов?

#### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 13 печатных работах, в том числе в 9 статьях, опубликованных в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, и в 1 статье, цитируемой в международной базе цитирования Scopus. Полученные автором результаты исследования обсуждались на конференциях различного уровня и получили одобрение ведущих специалистов.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат написан в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации и полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

## Заключение

Диссертация Сурсяковой Надежды Владимировны на тему: «Особенности взаимодействия В-лимфоцитов и Т-хелперов, продуцирующих IL-17 (Th17), при рассеянном склерозе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Байдиной Т.В и доктора биологических наук Куклиной Е.М. содержит новое решение актуальной задачи неврологии – предложение прогностических показателей течения рассеянного склероза оптимизацию выбора тактики лечения, а также дополнение сведений о патогенезе рассеянного склероза.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов представленная диссертационная работа Сурсяковой Надежды Владимировны является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842 (с изменениями от 21.04.2016 № 335) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сурсякова Надежда Владимировна, заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Смагина Инна Вадимовна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ

656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д.40, тел. +7 (3852)566-800, E-mail: rector@agmu.ru

Подпись Смагиной И.В. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кандидат медицинских наук, доцент Н.М. Михеева

« 20 » марта

2022 г.



*Подпись заверено!*  
*Эмиль Меисуров С.А.*  
*На главном управлении кадров*