

О Т З Ы В на автореферат диссертации
Данченко Ирины Юрьевны
«Оценка функции семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 при
ремиттирующем рассеянном склерозе»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.09 – клиническая
иммунология, аллергология

Рассеянный склероз относится к группе хронических демиелинизирующих заболеваний нервной системы, главенствующую роль в котором занимает аутоиммунное воспаление. Не до конца установлены причины активации аутореактивных Т-клеток при данном заболевании. Патогенез рассеянного склероза включает несколько последовательных этапов как в периферической иммунной системе, так и непосредственно в нервной системе, на многих из которых свое участие могут принимать семафорины, воздействуя при этом согласно данным на примере экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита на звенья иммунной системы. Влияние молекул представителя семафоринов Sema4D, присутствующего преимущественно на Т-лимфоцитах (CD3⁺ клетках), на функции Т- и В-клеток не до конца исследовано на моделях клеток человека, причем как в условиях здорового организма, так и при аутоиммунной патологии.

Диссертационное исследование Данченко Ирины Юрьевны расширяет представление о функциях семафорина Sema4D (CD100), а также его рецептора CD72 в иммунной системе при ремиттирующем рассеянном склерозе.

Научная новизна исследования и его актуальность несомненны. Обнаружено наличие повышенной экспрессии Sema4D на мембране интактных Т-лимфоцитов в иммунной системе пациентов с рассеянным склерозом, а также повышение ее уровня в ответ на поликлональную активацию Т-лимфоцитов на начальных стадиях культивирования и снижение при длительном 18-часовом культивировании. Доказано с помощью иммуноферментного анализа повышение экспрессии растворимой формы семафорина в плазме крови и в супернатантах Т-клеточных культур, полученных после культивирования Т-лимфоцитов, при рассеянном склерозе. Выявлено снижение экспрессии рецептора для Sema4D, CD72, В-лимфоцитами (CD19⁺ клетками) у пациентов с рассеянным склерозом. Продемонстрировано участие Sema4D-CD72-зависимого сигнала в регуляции функции В-лимфоцитов за счет влияния на продукцию основных про- и противовоспалительных цитокинов. В дополнение к полученным новым лабораторным данным автором прослежены корреляционные связи показателей мембранной и растворимой форм семафорина Sema4D с клиническими аспектами заболевания – компонентами шкалы инвалидизации Курцке, меньшей длительностью заболевания при ремиссии и количеством контрастируемых очагов в головном мозге в случае эксцербации болезни.

Задачи, поставленные автором в работе, отражают цель осуществленного исследования. Условно можно выделить клиническую и экспериментальную части работы, направленные на всестороннее изучение группы «наивных», то есть

не получавших ранее специфической терапии, пациентов с исследуемой аутоиммунной патологией. Лабораторные исследования выстроены логично и охватывают возможные аспекты вовлечения молекул в патологический иммунный процесс. Применяя корреляционный анализ, автор сопоставляет клинические и лабораторные показатели. Непременным условием проводимой работы явилось наличие контрольной группы.

Лабораторная часть работы, посвященная иммунологическим аспектам рассеянного склероза, выполнена с применением классического метода оценки субпопуляций лимфоцитов и экспрессии клеточных маркеров – проточной цитометрии. При этом произведена оценка экспрессии и мембранных (семафорин Sema4D (CD100), рецептор CD72, мембранные маркеры Т- и В-лимфоцитов), так и внутриклеточных факторов (цитокины). Использован метод иммуноферментного анализа. Все применяемые в работе реагенты являлись сертифицированными.

Автором представлено несколько основных иммунологических исследований, призванных подтвердить участие молекулы Sema4D в патогенезе рассеянного склероза:

- 1) экспрессия семафорина Sema4D Т-лимфоцитами *ex vivo*;
- 2) экспрессия семафорина Sema4D интактными и активированными Т-лимфоцитами (CD3⁺ клетками) *in vitro* (в культуре);
- 3) уровень растворимого семафорина в плазме крови и супернатантах Т-клеточных культур (CD3⁺ клеток);
- 4) экспрессия рецептора для Sema4D/CD100 – CD72 – В-лимфоцитами (CD19⁺ клетками);
- 5) синтез цитокинов фактор некроза опухоли-альфа, лимфотоксин-альфа и интерлейкин-10 В-лимфоцитами (с помощью ингибиторного анализа).

Вышеописанный алгоритм оценки функции семафорина в иммунной системе можно считать оригинальным и интересным.

При оценке результатов работы автором использованы методы непараметрической статистики, что обуславливает в данном случае достоверность результатов исследования.

Выводы работы соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации даны на основании результатов собственного исследования. Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнения. В завершение обоснована целесообразность дальнейших исследований функций семафорина Sema4D в иммунной системе с использованием соответствующих моноклональных антител. Гипотетическая схема вовлечения семафорина Sema4D в патогенез ремиттирующего рассеянного склероза завершает основную информацию автореферата. Таким образом, автором выявлена новая мишень терапевтического воздействия при этой распространенной аутоиммунной патологии. Блокирование молекулы семафорина Sema4D, как предполагает автор исследования, должно приводить как к снижению функциональной активности Т-лимфоцитов, так и снижению гиперактивации В-лимфоцитарного звена иммунной системы, имеющих место при ремиттирующем рассеянном склерозе.

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Данченко Ирины Юрьевны построен по традиционному принципу, включает семь таблиц и семь рисунков. По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, из которых 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в частности, «Доклады академии наук», «Российской иммунологический журнал», «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины». Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (проект 14-04-96007).

По актуальности, новизне, достоверности полученных результатов, научно-практической ценности результатов исследования диссертационная работа Данченко Ирины Юрьевны на тему «Оценка функции семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 при ремиттирующем рассеянном склерозе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

«07» 10 _____ 2015г.

Доктор медицинских наук, заведующий Лабораторией иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук Екатеринбург)

Контактные данные:

Тел: 8 (343) 362-34-67, 8 (343) 362-33-68

e-mail: e.gusev@iip.uran.ru

Евгений Юрьевич Гусев

Подпись Гусева Е.Ю. Звaвepяю:

Учёный секретарь ИИФ УрО РАН, к. ф.-м. н.

Р.М. Кобелева



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

Адрес организации:

620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

Телефон: 8 (343) 374-00-70, факс: 8 (343) 374-00-70

E-mail: secretar@iip.uran.ru

Официальный сайт: [www: http://iip.uran.ru](http://iip.uran.ru)