

## ОТЗЫВ

на автореферат Данченко Ирины Юрьевны  
на тему «Оценка функции семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72  
при ремиттирующем рассеянном склерозе»

Иммунология рассеянного склероза, сложного и в большинстве случаев прогностически неблагоприятного заболевания нервной системы преимущественного молодых и трудоспособных людей, является достаточно изменчивой отраслью науки. С помощью современных методов иммунодиагностики, в частности, благодаря достижениям молекулярной биологии, генной инженерии, удается проводить качественное иммунофенотипирование клеток периферической крови пациентов. Благодаря возможности исследования клеточных маркеров Т- и В-лимфоцитов стали известны новые мишени воздействия при многих аутоиммунных заболеваниях, позволяющие значительно повысить эффективность проводимого длительного лечения и улучшить социальный прогноз пациентов. Первичным моментом запуска патологических иммунных реакций при рассеянном склерозе по-прежнему считается активация клеток на периферии, поэтому поиск воздействий на это звено патогенеза является перспективным путем исследований.

Известно, что молекулы семафорины являются факторами, обуславливающими иммунный ответ как в условиях физиологии, так и патологии. Первым семафоринем с иммунными функциями по праву считается белковая молекула Sema4D, отнесенная по классификации кластеров дифференцировки к CD100. Принимая во внимание многочисленные экспериментальные данные по устойчивости мышей к экспериментальному аутоиммунному энцефаломиелиту при дефиците Sema4D, а также обнаружение повышенного уровня растворимого семафорина в крови пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, склеродемия), исследование экспрессии молекулы CD100 и его рецептора CD72 в иммунной системе пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза, проведенное Данченко Ириной Юрьевной, следует признать актуальным и оригинальным.

*Цель и задачи работы* сформулированы в соответствии с изучаемой автором проблемой, что позволило автору поэтапно получать ответы на поставленные в исследовании вопросы. Адекватен подбор объектов исследования, сформировавших исследуемые группы, что позволило провести клинический анализ выделенной группы «наивных» пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза. Экспериментальная часть работы основана на выстроенном автором алгоритме лабораторных исследований, которые позволили решить поставленные в работе задачи. Этапы культивирования клеток проведены в соответствии с общепринятой при проведении лабораторных исследований практикой. Результаты получены с помощью современных и адекватных методов исследования – проточной цитометрии, с оценкой экспрессии мембранных и внутриклеточных факторов, а также иммуноферментного анализа для определения уровня растворимой формы Sema4D в плазме крови и супернатантах клеточных культур. Примененный ингибиторный анализ с помощью блокаторов семафорина Sema4D и его рецептора CD72 для определения вклада семафорина в регуляцию активности

лимфоидных клеток также является общепринятым. Все использованные в работе реагенты были сертифицированными. Следует отметить, что автором применены в качестве активаторов лимфоцитов форболмиристатацетат и иономицин, позволившие активировать клетки в обход антигенраспознающих рецепторов. Статистическая обработка результатов исследования проведена непараметрическими методами, выбранными на основании вида распределения данных и объема выборок в исследовании. Все вышесказанное доказывает достоверность полученных результатов.

**Научная новизна работы** не вызывает сомнения, так как впервые доказано участие семафорина в реакциях иммунной системы у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза на человеческой экспериментальной модели с исследованием иммунокомпетентных при данной патологии клеток. Показан повышенная плотность молекулы CD100 на мембране (показатель средней интенсивности свечения) Т-лимфоцитов (популяции CD3<sup>+</sup> периферической крови), ее изменение при культивировании клеток, позволяющее предположить таковое в условиях иммунного ответа и наличие большего резерва для сращивания молекулы семафорина с клеточной мембраной лимфоцитов при ремиттирующем рассеянном склерозе в сравнении с условно здоровыми донорами. Уровень растворимого семафорина оценен исследователями не только в плазме крови, но и в супернатантах клеточных культур, полученных по окончании культивирования Т-лимфоцитов, и отмечено его преобладание у пациентов с рассеянным склерозом. Впервые продемонстрирована сниженная экспрессии рецептора CD72 на В-лимфоцитах у пациентов с рассеянным склерозом, рассматриваемый автором как признак гиперактивации В-лимфоцитарного звена иммунной системы. Доказано участие сигнала между молекулами CD100 (Sema4D) и CD72 в контроле продукции В-лимфоцитами основных провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-альфа и лимфотоксина-альфа. Таким образом, автором предположена новая терапевтическая мишень при ремиттирующем рассеянном склерозе. При проведении корреляционного анализа обнаружены связи клинических характеристик заболевания, включающих составляющие показатели шкалы инвалидизации и данные нейровизуализации, с показателями экспрессии мембранной формы Sema4D на Т-лимфоцитах и растворимого семафорина в плазме крови. Это позволяло сделать предположение об участии молекулы семафорина в иммунных реакциях пациентов с рассеянным склерозом, и в процессах воспаления, и в процессах демиелинизации, характерных для данной патологии.

**Выводы научной работы** сформулированы в соответствии с поставленной целью диссертационного исследования и сформулированными задачами для ее раскрытия. Представленные практические рекомендации основаны на результатах фундаментального исследования, проведенного на стыке специальностей – неврологии и клинической иммунологии, аллергологии. Диссертационная работа обладает как теоретической, так и практической научной значимостью.

Материалы исследования представлены в 14 публикациях, 7 из которых являются изданиями, рекомендованными ВАК Минобрнауки РФ.

При оценке автореферата хотелось бы выразить некоторые **замечания**. Так, рисунки 3 и 4 в работе стоило сделать более наглядными для демонстрации

статистических отличий, доказывающих наличие резерва для слушивания семафорина с мембраны Т-лимфоцитов, в частности между показателями 1-часовой и 18-часовой активированной клеточной культуры. Возможно, стоило кратко суммировать полученные результаты исследования для облегчения восприятия иллюстративной гипотетической схемы воздействия семафорина Sema4D на клетки иммунной системы здоровых доноров и пациентов с рассеянным склерозом. В целом, высказанные замечания не носят принципиального характера и ни в коей мере не снижают ценности проведенного исследования.

**Заключение.** Проведенный анализ автореферата доказывает, что диссертационная работа Ирины Юрьевны Данченко «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, является законченной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную задачу обоих направлений науки (неврологии и иммунологии) – понимание каскада патологических иммунных реакций, происходящих при этом хроническом демиелинизирующем заболевании нервной системы и выявление новых точек приложения для его эффективного лечения. Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости в полной мере соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН доктор медицинских наук, профессор

И.А. Тузанкина

9. 10. 2015г.

Подпись Тузанкиной Ирины Александровны  
ЗАВЕРЯЮ

Главный специалист по кадрам ИИФ УрО РАН

И.В. Рогова

Контактные данные:

Тел: 8 (343) 274-47-34, 8 (343) 374-00-70

e-mail: [ituzan@yandex.ru](mailto:ituzan@yandex.ru)

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

Адрес организации:

620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

Тел./ф.: 8 (343) 374-00-70

E-mail: [secretar@iip.uran.ru](mailto:secretar@iip.uran.ru)

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