

Сведения о результатах публичной защиты

Данченко Ирины Юрьевны на тему: «Оценка функции семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 при ремиттирующем рассеянном склерозе» по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Решение диссертационного совета Д 208.067.01

на заседании 30 октября 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Данченко И.Ю. ученую степень кандидата медицинских наук.

На заседании присутствовали члены диссертационного совета:

1. Кравцов Юрий Иванович (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., профессор (председатель совета);
2. Рогожников Геннадий Иванович (14.01.14 — стоматология, медицинские науки) — д.м.н., профессор (заместитель председателя);
3. Мудрова Ольга Александровна (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., профессор (ученый секретарь);
4. Асташина Наталия Борисовна (14.01.14 — стоматология, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
5. Байдина Татьяна Витальевна (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
6. Бронников Владимир Анатольевич (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н.;
7. Гаврилова Татьяна Валерьевна (14.03.09 — клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки) – д.м.н., профессор.

8. Гилева Ольга Сергеевна (14.01.14 — стоматология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
9. Калашникова Татьяна Павловна (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
10. Каракулова Юлия Владимировна (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
11. Кравцова Елена Юрьевна (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
12. Леонова Людмила Евгеньевна (14.01.14 — стоматология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
13. Малов Александр Германович (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
14. Минаева Наталия Витальевна (14.03.09 — клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
15. Мозговая Людмила Александровна (14.01.14 — стоматология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
16. Рединова Татьяна Львовна (14.01.14 — стоматология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
17. Старикова Наталья Леонидовна (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
18. Филимонова Ольга Ивановна (14.01.14 — стоматология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
19. Фурман Евгений Григорьевич (14.03.09 — клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
20. Шестаков Владимир Васильевич (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
21. Щеколова Наталья Борисовна (14.01.11 — нервные болезни, медицинские науки) — д.м.н., профессор

По диссертации принято следующее заключение:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, раскрывающая вовлечение семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 в иммунорегуляцию ремиттирующего рассеянного склероза у пациентов, не получавших иммуномодулирующей терапии, что способствует выяснению новых механизмов патогенеза инвалидизирующего заболевания нервной системы;

предложен научно-обоснованный подход к оценке функции белковой молекулы семафорина Sema4D, блокирование которой должно способствовать снижению активности Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов и последующему уменьшению явлений демиелинизации при рассеянном склерозе;

доказано участие семафорина Sema4D в патогенезе ремиттирующего рассеянного склероза и определены механизмы такого участия: выявлена связь показателей экспрессии мембранной и растворимой форм семафорина Sema4D с клиническими характеристиками пациентов и признаками демиелинизации, а именно – с показателем стволовых функций расширенной шкалы инвалидизации Курцке Expanded Disability Status Scale, с меньшей продолжительностью заболевания у пациентов в стадии ремиссии и с количеством контрастируемых очагов в головном мозге у пациентов в стадии обострения;

введен для практического использования принцип оценки функции семафорина Sema4D и его рецептора CD72 в иммунной системе здоровых доноров и пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, в том числе затрагивающий контроль В-клеточной активности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, расширяющие теоретические представления о патогенетическом участии семафорина Sema4D в контроле функций

иммунокомпетентных клеток при ремиттирующем течении рассеянного склероза, в том числе через Sema4D-CD72-опосредованный сигнал, в частности, доказаны повышенная экспрессия мембранной формы семафорина Sema4D и ее изменение в условиях культивирования клеток *in vitro*, имитирующего иммунный ответ, повышенный уровень растворимого семафорина Sema4D в плазме крови, пониженная экспрессия рецептора для Sema4D – CD72 – на В-лимфоцитах, гиперактивация В-клеточного звена иммунной системы у пациентов с рассеянным склерозом, а также контроль семафоринами В-клеточной активности за счет влияния на продукцию данными клетками цитокинов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс клинических, нейропсихологических, когнитивных, иммунологических исследований для оценки участия белковой молекулы семафорина Sema4D в иммунных механизмах рассеянного склероза, сравнительный и корреляционный анализ для сопоставления показателей с клиническими характеристиками заболевания, в результате экспериментальной части работы продемонстрирована гипотетическая схема вовлечения семафорина Sema4D в патогенез ремиттирующего рассеянного склероза;

изложены аргументы, дающие основания считать показатель растворимой формы Sema4D отражением процессов воспаления и демиелинизации;

раскрыт один из механизмов патогенеза ремиттирующего рассеянного склероза, касающийся аспектов иммунорегуляции с участием молекул Sema4D и CD72;

изучены показатели неврологического статуса, особенности когнитивного и нейропсихологического профиля, нейровизуализационные данные пациентов как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения рассеянного склероза, показаны механизмы гиперактивации В-клеточного

звена иммунной системы за счет Sema4D-CD72-сигнала, методом клинико-иммунологического сопоставления выяснены связи уровней мембранной и растворимой форм семафорина Sema4D с клиническими характеристиками обследуемых;

проведена модернизация оценки Т- и В-лимфоцитарного звеньев иммунной системы у пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза с помощью изучения экспрессии молекул Sema4D и CD72.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница», на базе которого представлен Пермский краевой центр рассеянного склероза, новый научно-обоснованный клинико-лабораторный подход к оценке функций иммунокомпетентных клеток при ремиттирующем рассеянном склерозе;

определена необходимость исследования мембранной и растворимой форм семафорина Sema4D у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом для выяснения возможных механизмов терапевтического воздействия, подтверждена гиперактивация В-клеточного звена иммунной системы при данной патологии и целесообразность использования анти-В-клеточной терапии для контроля заболевания;

создана модель эффективной, последовательной оценки участия белковой молекулы Sema4D и ее рецептора CD72 в функционировании иммунной системы пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в рамках проведенного фундаментального исследования;

представлены важные для клинической неврологии данные, объективизирующие целесообразность учета функции семафорина Sema4D и его рецептора CD72 в иммунной системе пациентов с ремиттирующим

рассеянным склерозом, с рассмотрением его в качестве молекулы, блокирование которой может способствовать снижению активности Т- и В-лимфоцитов и явлений демиелинизации.

Другие достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: работа поддержана Федеральной целевой программой Президиума Российской академии наук «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 12-П-4-1019) и грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ, проект № 14-04-96007).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в обычных условиях; результаты получены с помощью современных и адекватных методов исследования – проточной цитометрии, с оценкой экспрессии как мембранных (Sema4D, CD72, субпопуляционные маркеры Т- и В-лимфоцитов), так и внутриклеточных факторов (цитокины), а также иммуноферментного анализа для определения уровня растворимой формы Sema4D в плазме крови; методические подходы, использованные для определения вклада семафорина в регуляцию активности лимфоидных клеток, в частности, ингибиторный анализ с помощью блокаторов семафорина Sema4D и его рецептора CD72, являются стандартными и общепринятыми; все использованные реагенты являлись сертифицированными;

теория построена на известных проверяемых фактах из зарубежных источников и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации, продемонстрировавшими, в частности, устойчивость Sema4D/CD100-дефицитных мышей к развитию экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, индукцию растворимой формой Sema4D/CD100 *in vitro* апоптоза нейрональных предшественников и незрелых олигодендроцитов, присутствие рецептора для Sema4D в иммунной

системе, CD72, на В-лимфоцитах, непосредственно участвующих в развитии аутоиммунного воспаления при рассеянном склерозе, и участие Sema4D-CD72-зависимого сигнала в контроле активации В-клеток;

идея базируется как на анализе практической деятельности ведущих в данной отрасли знаний организаций, так и на обобщении передового опыта по оценке функций Sema4D и его рецептора CD72 в иммунной системе на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, проведенные исследования позволили сформулировать теорию, объясняющую возможные механизмы участия Sema4D и Sema4D-зависимой регуляции активности лимфоидных клеток в патогенезе рассеянного склероза и согласующуюся с большинством известных на сегодняшний день данных по семафोरину;

использованы авторские данные и данные, полученные ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное и количественное соответствие авторских данных при сравнении с ранее представленными данными по рассматриваемой тематике в независимых источниках, а также наличие оригинальных авторских решений, отличных от других исследователей;

использованы клинико-anamnestический, нейропсихологический, лабораторный методы исследования, современные методы сбора и обработки исходной информации, статистическая обработка материала проводилась с использованием непараметрических методов сравнения и корреляционного анализа, интегрированного пакета программ «Statistika 6.0».

Личный вклад соискателя состоит в: изучении данных литературы по теме диссертационного исследования, формировании групп пациентов, осуществлении всего объема клинического обследования, нейропсихологического и когнитивного тестирования лиц с подтвержденным диагнозом «Рассеянный склероз», участии в проводимых иммунологических исследованиях, расшифровке данных, полученных при

цитометрическом исследовании, формировании базы данных, выполнении статистической обработки результатов исследования и интерпретации результатов исследования. Соискателем были подготовлены устные доклады по теме диссертационного исследования на городских, межрегиональных, всероссийских конференциях.

Диссертация И.Ю. 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, охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием поэтапного плана исследования, четкой методологической платформы, базовой идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация Данченко Ирины Юрьевны представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в котором содержится решение важной задачи неврологии и клинической иммунологии, связанной с выявлением новых механизмов иммунопатогенеза ремиттирующего рассеянного склероза и поиском новых высокоселективных терапевтических стратегий. По объему проводимых исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На заседании 30.10.2015г. диссертационный совет принял решение присудить Данченко И.Ю. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 11 докторов наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни и 3 доктора наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, из них дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель

диссертационного совета

д.м.н., профессор



Кравцов Юрий Иванович

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор



Мудрова Ольга Александровна

30.10.2015г.