

**Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины» Федерального агентства
научных организаций России по диссертации на соискание ученой
степени кандидата наук**

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от «15» мая 2018 г. № 102

О присуждении Тодосенко Наталье Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Реакции Т-лимфоцитов больных ревматоидным артритом на глюкокортикоиды *in vitro*» по специальности «14.03.03. – патологическая физиология» принята к защите 27 февраля 2018 г., протокол № 100 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» ФАНО по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Тодосенко Наталья Михайловна, 1989 года рождения.

В 2011 году соискатель окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», в 2017 – очную аспирантуру на кафедре физиологии человека и животных факультета биоэкологии БФУ им. И. Канта (в настоящее время – Институт живых систем). В настоящее время работает младшим научным сотрудником Базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Диссертация выполнена в Базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, Литвинова Лариса Сергеевна, заведующая Базовой лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Официальные оппоненты:

1. Заморина Светлана Анатольевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук»
2. Пашнина Ирина Александровна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Института иммунологии и физиологии" Уральского отделения Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Уразовой Ольгой Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой патофизиологии, заслуженным деятелем науки РФ, членом-корреспондентом РАН, **указала**, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи по установлению общих закономерностей и особенностей гормональной регуляции процессов дифференцировки, созревания и функциональной активности Т-лимфоцитов в норме и при аутоиммунной патологии, имеющей значение для развития патологической физиологии, фундаментальной и практической медицины в целом.

Соискатель имеет 35 печатных работ, в том числе 11 работ по теме диссертации, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, и 5 тезисов докладов – общим объемом 7,4 условного печатного листа, авторский вклад составил 70%.

Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены & клетки. - Том XII, № 1. - 2017. – С. 27-33.
2. Тодосенко Н.М., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Малинина И.П., Литвинова Л.С. Влияние метилпреднизолона на процессы активации Т-клеток CD4⁺CD45RO⁺ при ревматоидном артрите (in vitro) // Цитология. – 2017. – Том 59, №. 6. – С. 421-427.
3. Тодосенко Н.М., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Малинина И.П., Литвинова Л.С. Влияние метилпреднизолона на способность CD4⁺CD95⁺HLA-DR⁺ Т-клеток в культурах TCR-активированных CD3⁺CD45RO⁺ Т-лимфоцитов больных ревматоидным артритом продуцировать провоспалительные медиаторы // Биомедицинская химия. – 2017. – Том 63, вып.3. – С. 255- 265.
4. Тодосенко Н.М., Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малинина И.П., Литвинова Л.С. Влияние дексаметазона на процессы активации CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺ Т-клеток при ревматоидном артрите (in vitro) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2017. – Том 61, №4. – С. 89-99.
5. Тодосенко Н.М., Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Литвинова Л.С. Влияние метилпреднизолона на активацию TCR-стимулированных CD4⁺CD45RO⁺ Т-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом in vitro // Российский иммунологический журнал. - 2017. - Т. 11 (20), №3. – С. 534-535.
6. Todosenko N.M., Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Malinina I.P., Lit vinova L.S. / Effects of dexamethason on maturation of memory T- cells into CD4⁺

terminally differentiated effector in rheumatoid arthritis in vitro // the I International Scientific Forum of Young Scientists "East-West" (Austria – Russia – Kazakhstan). – Austria, Vienna, 2017. – P. 38-41.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Симбирцева А.С., доктора медицинских наук, чл.-корр. РАН, научного руководителя Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медико-биологического агентства
2. Зурочки А.В., доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника Лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного учреждения науки "Института иммунологии и физиологии" Уральского отделения Российской академии наук
3. Абакушиной Е.В., кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника лаборатории клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ "ИМИЦ радиологии" Минздрава России
4. Кайгородовой Е.В., доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения общей и молекулярной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Томский научно-исследовательский медицинский центр» Российской академии наук
5. Смолягина А.И., доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного работника высшей школы РФ, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
6. Деева Р.В., кандидата медицинских наук, заведующего кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО "Рязанского государственного медицинского университета им. Академика И.П. Павлова" Минздрава России

Отзывы положительные, принципиальных критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью своими достижениями в рассматриваемых областях медико-биологических наук.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция о глюкокортикоид-опосредованных процессах созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов памяти у больных ревматоидным артритом на фоне TCR-стимуляции *in vitro*; **предложена** оригинальная научная гипотеза о конверсии фенотипа CD3+CD4+CD45RO+ лимфоцитов, характеризующейся увеличением числа клеток, экспрессирующих молекулы поздней/длительной активации и апоптоза и снижением количества CD28- и CD45RO-позитивных лимфоцитов. Эта конверсия ассоциирована с изменением экспрессии мРНК hTERT, индуцированной глюкокортикоидами *in vitro* в норме и при ревматоидном артрите; **доказано** ингибирование процессов активации и пролиферации активированных CD3+CD4+CD45RO+ Т-лимфоцитов, а также супрессирование продукции основных провоспалительных медиаторов активированными CD3+CD45RO+ клетками у больных ревматоидным артритом на фоне действия глюкокортикоидов; **введены** новые представления о формировании пула эффекторных клеток памяти (Тем, Темга) с высоким провоспалительным потенциалом и относительной устойчивостью к супрессорному действию исследуемых глюкокортикоидов у больных ревматоидным артритом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение об ингибировании процессов активации и пролиферации Т-лимфоцитов памяти и параллельном изменении фенотипических характеристик в основном пуле эффекторных Т-клеток

памяти, характеризующимся повышением экспрессии молекул терминальной дифференцировки, изменением экспрессии мРНК hTERT и продукции провоспалительных молекул, на фоне действия синтетических глюкокортикоидов у больных ревматоидным артритом; **применительно к проблематике диссертации результативно** использован широкий спектр иммунологических (проточная флуориметрия и иммуноферментный анализ) и молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция в реальном времени) методов исследования; **изложены** идеи об участии эффекторных и терминально-эффекторных Т-лимфоцитов памяти, несущих аутореактивный потенциал, в патогенезе ревматоидного артрита; **установлены** общие закономерности и особенности реакций Т-лимфоцитов памяти в норме и при ревматоидном артрите на действие синтетических глюкокортикоидов *in vitro*, в условиях TCR-стимуляции.

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

определены перспективы использования на практике новых данных фундаментального характера о клеточных и молекулярно-генетических аспектах глюкокортикоидной регуляции процессов активации и созревания Т-лимфоцитов памяти в норме и при ревматоидном артрите; **предложено** использовать полученные данные для разработки новых методов селективного подавления агрессии аутореактивных клеток при аутоиммунных заболеваниях, основанных на патофизиологических особенностях компонентов системы иммунитета.

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты **экспериментальных работ** получены на современном сертифицированном оборудовании, с использованием методов, адекватных поставленным задачам; **теории и идеи**, изложенные в работе, основаны на анализе экспериментальных данных, полученных автором, и их сравнении с результатами отечественных и мировых исследований, и анализе существующих представлений и гипотез по рассматриваемым вопросам;

установлено количественное соответствие ряда полученных данных результатам, представленным в независимых отечественных и зарубежных источниках по данной тематике; **использованы** адекватные современные методы сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: подборе и анализе литературы по теме диссертации, составлении плана экспериментальных исследований, и их выполнении, статистической обработке полученных данных, анализе и интерпретации результатов, их трактовке и обобщении, подготовке публикаций по выполненной работе и апробации её результатов на всероссийских и международных конференциях.

На заседании 15 мая 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Тодосенко Н.М. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 13 докторов наук (6 д.б.н. и 7 д.м.н.) по специальности 14.03.03. – патологическая физиология, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

За – 19, против – 0, недействительных бюллетеней – 3.

Председатель диссертационного совета

Д.б.н., доцент

 Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного совета

К.б.н., доцент

 Алешина Г.М.

15 мая 2018 г.

