

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук Алисейчик Марии Павловны**  
**на тему: «Иммуногенетические факторы болезни Альцгеймера: анализ**  
**Т-клеточного репертуара»**  
**по специальности 03.03.03 – «Иммунология»**

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из наиболее распространенных в мире нейродегенеративных заболеваний. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что в патогенезе этого заболевания существенную роль играют региональные и периферические иммунные процессы. Тем не менее, этиология БА до конца не ясна, что во-многом объясняет отсутствие эффективных подходов к лечению этого заболевания. Несомненно, что выявление механизмов, регулирующих развитие БА, представляет собой актуальную биомедицинскую проблему.

В качестве одного из центральных звеньев патогенеза БА рассматривается нейротоксический эффект регионального микроглиального воспаления. Наряду с этим, множество данных подтверждает, что прогрессирование БА сопряжено не только с процессами регионального, но и периферического воспаления. Однако вопрос о причинно-следственной связи изменений, происходящих в центральной нервной системе и на уровне всего организма при развитии БА остается открытым. Поэтому все большее внимание исследователей акцентируется на вовлеченности иммунных процессов в патогенез БА и на попытках расшифровать механизмы взаимосвязи нарушений функционирования иммунной системы с развитием этого заболевания.

Характер развития системного хронического воспаления, оказывающего неблагоприятное воздействие практически на все основные физиологические процессы в организме, в том числе протекающие в ЦНС,

может зависеть от активности различных звеньев иммунной системы, в частности, от ее Т-клеточного звена. Рассматриваемая диссертационная работа посвящена анализу изменений репертуаров гамма цепи Т-клеточных рецепторов, ассоциированных с БА. Эта проблема затронута данной работой впервые.

Конкретная направленность диссертационной работы отражена в сформулированной автором цели исследования и заключается в сравнительном анализе репертуаров гипервариабельных регионов гамма цепи Т-клеточного рецептора из ДНК и РНК, полученных из замороженных образцов коры головного мозга и периферической крови в группах больных с БА и доноров без нейродегенеративных заболеваний.

Проведенное исследование включало в себя несколько разделов, выделенных в список задач диссертационной работы. Об актуальности разрабатываемых в диссертации вопросов свидетельствует представленный автором обзор литературы, который можно охарактеризовать как достаточно краткую, но вполне информативную сводку накопленных в настоящее время сведений по данной научной проблеме. Методологические подходы к решению поставленных экспериментальных задач описаны в главе «Материалы и методы».

Проведенные исследования позволили охарактеризовать ранее не описанные профили гамма цепи Т-клеточного рецептора у пациентов с болезнью Альцгеймера. Для проведения последующего сравнительного анализа были также созданы библиотеки гамма цепи Т-клеточного рецептора из образцов пациентов с болезнью Паркинсона и образцов доноров без нейродегенеративных патологий. В результате были обнаружены свойства гипервариабельных регионов клонотипов, экспансия которых характерна для больных БА. Дополнительно были выявлены отличия профилей гамма цепи Т-клеточного рецептора, полученных с использованием образцов коры головного мозга, от таковых, для периферической крови. Наряду с этим, были охарактеризованы возрастные изменения в репертуаре гамма цепи Т-

клеточного рецептора, которые согласуются с опубликованными данными других исследовательских групп.

Отдельный интерес и несомненную прикладную ценность представляет разработанный в ходе диссертационной работы оригинальный биоинформационный подход к поиску клонотипов, характерных для группы пациентов в сравнении с контрольной группой. Этот подход и его модификации могут быть применены исследователями к репертуарам Т- и В-клеточных рецепторов, в ассоциации с различными заболеваниями.

В заключительной части диссертационной работы весьма логично изложен очень сжатый вариант описания направленности и результатов проведенного исследования. Это позволяет читателю сформировать цельную, завершенную картину выполненной работы. Далее автором сформулированы четыре обоснованных вывода, конкретизирующих основные итоги проведенного исследования.

Достоверность изложенных результатов не вызывает сомнений. Действительно, все эксперименты выполнены с использованием современных методологий и оборудования, результаты воспроизводились в сериях экспериментов, и статистический анализ свидетельствовал о достоверности полученных данных.

Новизна результатов, выводов и положений диссертационной работы очевидны, поскольку автором получены новые, ранее неизвестные данные, обладающие фундаментальной и прикладной значимостью. Есть все основания предположить, что полученные диссидентом результаты будут полезны для разработки стратегии коррекции иммунных процессов, направленной на лечение болезни Альцгеймера.

У меня не возникло существенных замечаний к оппонируемой диссертационной работе. К ряду непринципиальных замечаний можно отнести лишь следующие:

1. Стр. 6: «Целью работы являлось изучение особенностей репертуаров гамма цепи Т-клеточного рецептора (TRG) у индивидов с

болезнью Альцгеймера ...». В содержании главы «Введение», предшествующем формулированию указанной цели полностью отсутствует какое-либо обоснование (хотя бы предполагаемое) возможной существенной роли гамма-дельта Т-лимфоцитов в патогенезе болезни Альцгеймера или в процессах нейровоспаления.

2. Стр. 15: «Роль γδТ-клеток в защите организма от опухолей». В данном параграфе упущена широко опубликованная информация о противоопухолевой активности гамма-дельта Т-клеток (аналогичной NK-клеткам), связанной с экспрессией многими типами раковых клеток белка теплового шока HSP70 на своей поверхности.

3. Стр. 29: «Для многих нейродегенеративных заболеваний характерно нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера ». Как правило, «нарушение проницаемости» означает ее ухудшение, поэтому корректнее было бы использование определения «усиление проницаемости».

4. В главе «Результаты и Обсуждения» ряде случаев (стр. 57, стр. 67) представленные результаты не сопровождаются соответствующим обсуждением.

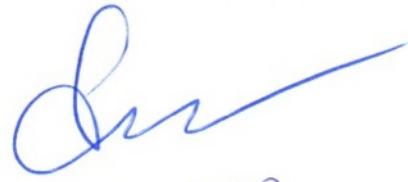
5. В тексте диссертации встречаются пунктуационные ошибки и опечатки.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.03 – «Иммунология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Алисейчик Мария Павловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.03 – «Иммунология».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор,  
Рук. лаборатории клеточных взаимодействий,  
Отдел иммунологии,  
ФГБУН Институт биоорганической химии  
им. академиров М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова  
Российской академии наук,  
Минобрнауки России  
Сапожников Александр Михайлович

  
17.09.20

Контактные данные:

тел.: +7(917)5705594, e-mail: amsap@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

14.00.36 - Аллергология и иммунология

Адрес места работы:

117997, ИБХ РАН, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10,

Тел.: (7-495) 330-40-11; e-mail: amsap@mail.ru

Подпись А.М. Сапожникова  удостоверяю:

Ученый секретарь ИБХ РАН,  
доктор физико-математических наук

В.А. Олейников