Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения
Российской академии наук»
630090, г.Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д.10

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Меламуда Марка Марковича «Алармины и антитела к ним
в патогенезе системной красной волчанки»,
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.4 – Биохимия

Актуальность исследования. В последние десятилетия развитие высокотехнологичной медицины в значительной степени ориентировано на стратегии персонифицированного и таргетного воздействия при разработке терапевтической программы достижения ремиссии заболевания. Обе эти стратегии в значительной степени опираются на глубокие фундаментальные знания патогенеза заболевания. Несмотря на несомненные успехи в понимании патогенеза системной красной волчанки (СКВ): генерализованное нарушение иммунологической толерантности, В-клеточная активация, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и неконтролируемая продукция ряда аутоантител, сохраняется ряд областей, требующих дальнейшего изучения. В настоящее время не до конца изученным в патогенезе СКВ остается роль аларминов и антител к ним. В русле этой тематики лежит кандидатская диссертация М.М. Меламуда.

Научная новизна и значимость работы. В работе получен ряд новых научно значимых результатов. Впервые проведён обширный анализ аларминов и аутоантител к ним у пациентов с СКВ и на релевантных биологических моделях. Одновременно исследованы алармины, маркёры нетоза, цитокины, аутоантитела к аларминам, в том числе антитела с каталитическими активностями. Впервые выявлена динамическая связь между концентрацией внеклеточной ДНК и антителами к двуцепочечной ДНК (дцДНК). Впервые показано, что у пациентов с СКВ повышение концентрации аларминов значимо сильнее ассоциировано с процессом нетоза по сравнению с другими ревматическим заболеваниями. Впервые показано, что пациенты с СКВ разделяются на два клинических субтипа в зависимости от уровня ДНК-гидролизующей активности IgG. Показано, что IgG пациентов с СКВ обладают протеолитической активностью в отношении гистонов (H1, H2A, H2B и H4) и в отношении HMGB1. Установлено, что повышенная ДНК-гидролизующая активность IgG пациентов с СКВ ассоциирована со снижением индекса

активности заболевания. Таким образом, ДНК-гидролизующая активность антител является потенциально эффективным диагностическим маркёром при СКВ.

Содержание и оформление диссертации. Диссертация Меламуда М.М. состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 141 странице и включает 32 рисунка, 15 таблиц и 1 приложение. Список литературы включает 333 библиографических источника. Структура работы соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проблемы исследования и оценивает степень ее разработанности, ставит цели и задачи работы, оценивает научную новизну и значимость исследования, формулирует положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы изложены современные представления об этиологии и патогенезе системной красной волчанки с акцентом на вклад дисфункции врожденного и приобретенного иммунитета. Глубоко проанализирована роль аларминов и антител к ним в патогенезе СКВ и других ревматических заболеваниях. Описаны механизмы образования, биохимические свойства и биологическая роль каталитических антител при СКВ. Подробно описаны мышиные модели системной красной волчанки.

Обзор содержит более двухсот ссылок на литературные источники. Проработка столь значительного массива информации дала автору возможность обрисовать современное состояние проблемы и обозначить ключевые вопросы, которые необходимо было решить в ходе данного исследования.

Глава «Материалы и оборудование» демонстрирует большой объем экспериментальной работы, выполненный автором. Подробно изложены методы исследования биологического материала пациентов с СКВ. Описана методология, одновременно исследованы концентрации различных аларминов, маркёры нетоза, цитокины, аутоантитела к аларминам, в том числе антитела с каталитическими активностями. Представлен алгоритм определения протеолитической активности в реакции гидролиза аларминов и цитокинов. Подробно и корректно представлены протоколы моделирования СКВ у мышей.

Полученные результаты изложены и проанализированы в главе «Результаты и обсуждение». Последовательность разделов соответствует задачам исследования.

Показано, что у пациентов с СКВ регистрируется достоверное повышение HMGB1, цитруллинированного гистона H3 и миелопероксидазы по сравнению со здоровыми донорами, а также в сравнении с пациентами с другими ревматологическими заболеваниями. Общая и ядерная внеклеточная ДНК многократно повышаются только по сравнению со здоровыми донорами. Выявлена связь нетоза с рядом патологических синдромов, характерных для волчанки.

У пациентов с СКВ зафиксировано повышение концентрации антител ко всем исследованным аларминам: оцДНК, дцДНК, гистоны, HMGB1. Связь с тяжестью заболевания обнаружена только для антител к ДНК, что демонстрирует их высокую специфичность при этом заболевании.

Установлено, что пациенты с СКВ по уровню ДНК-гидролизующей активности IgG делятся на два субтипа. Пациенты с высокой ДНКазной активностью IgG отличаются тенденцией к снижению тяжести заболевания и статистически значимым повышением частоты хронического течения заболевания. Обсуждено, что данные результаты указывают на то, что антитела с каталитическими активностями могут играть роль в патогенезе СКВ.

Продемонстрирована корреляция концентрации антител к дцДНК с рядом провоспалительных цитокинов, а именно: TNFα и IFNα2.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и работ, опубликованных соискателем по данной теме. В целом работа производит благоприятное впечатление объемом экспериментальных данных, разнообразием и современным уровнем используемых подходов, последовательным планированием экспериментов и изложением результатов.

Таким образом, диссертационная работа выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Автореферат соответствует тексту диссертации, публикации автора полностью отражают основное содержание работы. Основные научные положения и выводы диссертации обоснованы экспериментально.

Достоверность научных результатов. В работе использованы современные методы биоорганической химии, молекулярной биологии и биостатистики. Клинический материал корректно собран и всесторонне описан.

Данные из диссертационного исследования в необходимом объёме представлены в публикациях. Результаты, полученные в ходе работы, опубликованы в 5 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Кроме того, результаты диссертации были представлены автором на 6 российских и международных конференциях: OPENBIO, BGRS, «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин», «Молекулярные основы заболеваний: что молекулярная биология может сделать для современной медицины». Все это позволяет уверенно говорить о высокой степени достоверности полученных результатов.

Общие вопросы и замечания. К диссертационной работе и автореферату есть ряд замечаний и вопросов, которые приведены ниже:

1. Учитывая клиническую основу объекта исследования и практическую направленность работы, было бы целесообразно дополнить раздел «Обзор литературы» фрагментом, освещающим роль современных серологических биомаркеров СКВ (белки системы комплемента, антикардиолипиновые антитела, антинуклеарные антитела, INF I типа) в диагностике, дифференциальной диагностике заболевания и оценке результатов патогенетической терапии.

2. Положение, выносимое на защиту номер 6, требует дополнительного уточнения.

3. В разделе «Практическая значимость работы» автором высказывается предположение о возможности и целесообразности создания терапевтических моноклональных антител к HMGB1 с целью снижения провоспалительных свойств данного белка. Однако к настоящему моменту в ревматологии таргетное блокирование аларминов в качестве терапевтической стратегии, не имеет широкой практической реализации. Каковы возможные причины и барьеры данного факта?

4. В последние годы в клиническую практику терапии СКВ активно внедряются методы селективной плазмосорбции, в том числе с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» предназначенной для удаления внеклеточной ДНК и NET-ловушек. Какие из исследованных в работе биомаркеров целесообразно использовать для определения показаний к плазмосорбции и оценки эффективности процедуры?

Представленные замечания и вопросы носят дискуссионный либо рекомендательный характер и не снижают значимости диссертационного исследования Меламуда Марка Марковича, но указывают на направления для возможной дискуссии в ходе защиты.

Заключение

Диссертационная работа Меламуда Марка Марковича «Алармины и антитела к ним в патогенезе системной красной волчанки» представляет собой самостоятельное завершенное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Полученные результаты соответствуют пунктам 4, 6, 11 и 12 паспорта специальности 1.5.4 – «Биохимия».

По актуальности темы, объёму, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация отвечает требованиям пп. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении учёных степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Таким образом, соискатель Меламуд Марк Маркович заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия».

Официальный оппонент

Королев Максим Александрович, доктор медицинских наук

Заведующий лабораторией патологии соединительной ткани Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Город Новосибирск, улица Арбузова, 6

Телефон: +7 (383) 333 64 09.

Адрес электронной почты: Kormax@bk.ru

Подпись: _____

Дата: 16.11.2026

Подпись доктора медицинских наук М.А. Королева заверяю:

Ученый секретарь ИХБиФМ СО РАН,

кандидат биологических наук Орлова Галина Владимировна

Контактная информация: Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН),

Адрес: 630117, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6.

Адрес электронной почты: lymphology@niikel.ru. Телефон: +7 (383) 333 64 09.

Официальный сайт организации: https://www.niikel.ru/institute