

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.019.01,**  
созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения  
науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А.  
Овчинникова Российской академии наук по диссертации на соискание ученой  
степени кандидата наук

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 30 октября 2019 г. № 18

О присуждении **Комеч Екатерине Александровне**, гражданке РФ, ученой  
степени кандидата биологических наук.

Диссертация "Сравнительный анализ индивидуальных репертуаров Т-клеточных рецепторов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями" по специальности 03.01.03 "молекулярная биология" принята к защите 19.06.2019 г., протокол №9 диссертационным советом Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997, Приказ Минобрнауки России № 75/нк от 15.02.2013 г.).

Соискатель Комеч Екатерина Александровна, 1992 года рождения. В 2013 году соискатель окончила биологический факультет Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования "Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова" по специальности "биохимия". С 2013 года по 2017 обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории сравнительной и функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории сравнительной и функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Научный руководитель - доктор биологических наук, профессор **Лебедев Юрий Борисович**, заведующий лабораторией сравнительной и функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

**Атауллаханов Равшан Иноятович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией активации иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения Государственного научного центра Института иммунологии;

**Ефимов Григорий Александрович**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ФГБУН ИМБ РАН), г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном чл.-корр. РАН, д.б.н., зав. лаб. передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии Купрашом Дмитрием Владимировичем и утвержденном заместителем директора ФГБУН ИМБ РАН чл.-корр. РАН, д.б.н., проф. Карповым Вадимом Львовичем, указала, что диссертационная работа Комеч Е.А. полностью соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016г. №335; 02.08.2016г. №748; 29.05.2017г. №650), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ объемом 3.5 печ.л., опубликованных в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Минобрнауки России для

опубликования результатов диссертаций, а также в базы данных Web of Science и Scopus. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Работы, в которые соискатель Комеч Е.А. внесла основной или существенный вклад:

1. V. I. Nazarov, M. V. Pogorelyy, **E. A. Komech**, I. V. Zvyagin, D. A. Bolotin, M. Shugay, D. M. Chudakov, Y. B. Lebedev, and I. Z. Mamedov. tcR: An R package for T cell receptor repertoire advanced data analysis // BMC Bioinformatics. 2015. Т. 16, No 1, С. 175.

2. M. Shugay, D. V. Bagaev, I. V. Zvyagin, R. M. Vroomans, J. C. Crawford, G. Dolton, **E. A. Komech**, A. L. Sycheva, A. E. Koneva, E. S. Egorov, A. V. Eliseev, E. Van Dyk, P. Dash, M. Attaf, C. Rius, K. Ladell, J. E. McLaren, K. K. Matthews, E. B. Clemens, D. C. Douek, F. Luciani, D. van Baarle, K. Kedzierska, C. Kesmir, P. G. Thomas, D. A. Price, A. K. Sewell, D. M. Chudakov, E. Van Dyk, P. Dash, M. Attaf, C. Rius, K. Ladell, J. E. McLaren, K. K. Matthews, E. B. Clemens, D. C. Douek, F. Luciani, D. van Baarle, K. Kedzierska, C. Kesmir, P. G. Thomas, D. A. Price, A. K. Sewell, and D. M. Chudakov. VDJdb: a curated database of T-cell receptor sequences with known antigen specificity // Nucleic Acids Res. 2018. Т. 46, No D1, С. D419–D427.

3. **E.A. Komech**, M.V Pogorelyy, E.S. Egorov, O.V Britanova, D.V Rebrikov, A.G. Bochkova, E.I. Shmidt, N.A. Shostak, M. Shugay, S. Lukyanov, I.Z. Mamedov, Y.B. Lebedev, D.M. Chudakov, and I.V. Zvyagin. CD8+ T cells with characteristic T cell receptor beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients // Rheumatology (Oxford). 2018. Т. 57. No 6. С. 1097–1104.

4. **E.A. Komech**, Y.B. Lebedev, A.V. Koshenkova, D.S. Syrko, E.A. Musatkina, S.A. Lukyanov, D.M. Chudakov, and I.V. Zvyagin. A study of the repertoire of activated T-cell clones obtained from a patient with ankylosing spondylitis // Bull. RSMU. 2018. Т. 1, No 1. С. 65–73.

5. **E.A. Komech**, I.V. Zvyagin, M.V. Pogorelyy, I.Z. Mamedov, D.A. Fedorenko, and Y.B. Lebedev. Characterization of the T-cell Repertoire after Autologous HSCT in Patients with Ankylosing Spondylitis // Acta Naturae. 2018. Т. 10, No 2. С. 48– 57.

На диссертацию поступили отзывы:

**1. Отзыв официального оппонента д.б.н., проф. Атауллаханова Равшана Иноятовича.** Отзыв положительный, содержит следующие замечания и рекомендации:

- Замечания по Обору литературы касаются недостаточной аргументации гипотезы "артритогенного пептида", а также неясного изложения экспрессии гомодимеров HLA-B\*27 на поверхности клеток и их участия в активации CD4 Т-клеток.
- Следовало бы указать количество CD34+ Т-клеток в трансплантате.
- Было бы полезно представить данные об относительном содержании активированных Т-клеток до и после обострения заболевания и сравнить их

клональные репертуары.

- При сравнении репертуаров синовиальной жидкости и периферической крови было бы более корректно сравнивать фракцию наивных Т-клеток крови, так как наивные Т-клетки не выходят из циркуляции в ткани.
- Переводить частоты клонотипов, определенные по РНК, в частоты Т-клеток с такими клонотипами необходимо с осторожностью, так как уровни экспрессии мРНК TCR в разных Т-клетках могут отличаться.
- Было бы полезно представить нуклеотидные последовательности АС-ассоциированных клонотипов.

**2. Отзыв официального оппонента к.б.н. Ефимова Григория Александровича.** Отзыв положительный, содержит следующие замечания и рекомендации:

- Раздел 5.1 Результатов с подробным описанием пробоподготовки кДНК библиотек было бы уместнее перенести в Материалы и Методы.
- В списке задач употребляются термины "анализ" и "характеристика", хотя исходя из проделанной работы имеется ввиду одно и то же.
- Одинаковая специфичность клонотипов, ассоциированных с анкилозирующим спондилитом, является очень вероятной, но пока, в отсутствии экспериментальных доказательств, остается лишь предположением. Следовало бы использовать более мягкие формулировки.

**3. Отзыв ведущей организации.** Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

- В разделе Обзор литературы было бы уместно более подробно осветить функциональную характеристику различных субпопуляций Т-клеток и представить больше иллюстраций.
- Раздел Материалы и Методы местами написан излишне лаконично. Было бы хорошо привести стратегию гейтирования для сортировки субпопуляций Т-клеток. Есть несоответствие в описании количества реагента TRIzol, использованного для лизиса препаратов Т-клеток различных субпопуляций, а также нестыковки в описании реактивов для ОТ-ПЦР.
- В работе было бы уместно привести ссылку не только на статью, но и на исходный код пакета "tcR", разработанного при участии автора.
- Остается не до конца понятным, насколько является репрезентативной выборка из двух пациентов с АС, перенесших аутологичную ТГСК.

- Отзыв содержит несколько замечаний и предложений по оформлению рисунков, а также указание на незначительное количество опечаток и стилистических неточностей.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научными достижениями, которые подтверждены их публикациями в ведущих российских и международных журналах в области исследования молекулярных и клеточных механизмов функционирования иммунной системы человека. Высокая квалификация, большой опыт исследовательской и экспертной работы оппонентов и представителей ведущей организации позволяет им объективно оценить степень научной новизны результатов диссертационной работы, ее теоретическую и практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований с использованием оригинальной технологии пробоподготовки кДНК библиотек TCR для широкомасштабного секвенирования и биоинформатических алгоритмов анализа данных идентифицированы предположительно патогенные клонотипы бета-цепей TCR у HLA-B\*27+ пациентов со спондилоартропатиями. Впервые проведен анализ динамики восстановления T-клеточного репертуара при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) у пациентов с анкилозирующим спондилитом и продемонстрирована низкая степень обновления высокочисленных клонов репертуара при использованном протоколе трансплантации.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что идентифицированные диссертантом предположительно патогенные клонотипы T-лимфоцитов являются весомым аргументом в пользу гипотезы "артритогенного пептида" в развитии HLA-B\*27-ассоциированных спондилоартропатий. Изучение динамики T-клеточного репертуара при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови вносит существенный вклад в понимание механизмов восстановления иммунной системы после аутологичной ТГСК.

Полученные соискателем результаты исследования имеют практическое значение: идентифицированы потенциальные маркеры для дифференциальной диагностики HLA-B\*27-ассоциированных спондилоартропатий и возможные

мишени для направленной терапии данной группы заболеваний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что экспериментальная часть работы выполнена с использованием сертифицированного оборудования и материалов. Авторские результаты согласуются с результатами по данной тематике, опубликованными в независимых источниках.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении экспериментов, биоинформатической обработке данных секвенирования, анализе и интерпретации полученных результатов. Выделение различных Т-клеточных субпопуляций методом FACS проводилось совместно с Егоровым Е.С. и Староверовым Д.Б. (отдел геномики адаптивного иммунитета ИБХ РАН), а также Коваленко Е.И. (лаб. клеточных взаимодействий ИБХ РАН). Комеч Е.А. неоднократно представляла результаты работы на отечественных и международных конференциях и конгрессах, а также лично участвовала в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

На заседании 30 октября 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Комеч Екатерине Александровне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (03.01.03 - молекулярная биология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета,  
д.х.н., академик РАН



Иванов В. Т.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
д.ф.-м.н.

Олейников В. А.

31.10.2019

