

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Сычевой Анастасии Леонидовны

“Клональная характеристика Т-клеточного ответа человека при иммунизации инактивированными вакцинами”,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология

Диссертационная работа Сычевой А.Л. посвящена актуальной теме – изучению Т-клеточного ответа человека при иммунизации инактивированными вакцинами. Т-клеточный иммунитет уже достаточно хорошо изучен, однако исследование Т-клеточного ответа на вакцины против гриппа и клещевого энцефалита на уровне отдельных клонов ранее не проводилось. Таким образом, в диссертационной работе впервые изучается динамика, фенотипические свойства и клональный состав Т-клеточного ответа на вакцины против гриппа и клещевого энцефалита методами высокопроизводительного секвенирования.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов и библиографии. Общий объем диссертации 103 страниц, включая 35 рисунков и 2 таблицы, а также 172 цитированных источника. Во *Введении* сформулирована цель работы, обоснована ее актуальность, научная новизна и практическая значимость, перечислены выносимые на защиту положения. В *Обзоре литературы* приведен подробный анализ современной литературы по темам, рассмотренным в диссертации. Хотелось бы отдельно отметить качество написания литературного обзора, оформление текста и иллюстраций, а также грамотность текста в этом разделе, как и в последующих разделах диссертационной работы. В *Материалах и методах* подробно изложены все методы, которые были использованы автором в ходе выполнения диссертационной работы, как экспериментальные, так и биоинформатические. Экспериментальные протоколы изложены детально и содержат все необходимые подробности для понимания и воспроизведения результатов работы. Методы биоинформатического анализа также описаны достаточно подробно и содержат все необходимые детали. В *Результатах* изложена подробная характеристика изменений Т-клеточного репертуара в ответ на вакцинацию, в точном соответствии с поставленной целью диссертационной работы. В частности, описаны:

- Дизайн исследования;
- Результаты обработки данных секвенирования;
- Т-клеточный ответ на противогриппозную вакцинацию;
- Т-клеточный ответ на вакцину против клещевого энцефалита.

В *Заключении* обобщены основные результаты работы и сформулированы выводы. Выводы обоснованы, следуют из результатов и соответствуют поставленным задачам.

Качество диссертационной работы в целом является высоким с научной и методической точки зрения, и у меня есть лишь несколько небольших замечаний в отношении выполненного статистического анализа данных.

1. В разделе 4.2.3. *Транскрипционные профили in vitro стимулированных Т-клеток* выполняется усреднение технических реплик. Этот шаг анализа является корректным, однако сначала следовало бы показать сходимость технических реплик между собой. Перед усреднением, следовало бы посчитать коэффициенты корреляции между техническими репликами. Указать их в тексте работы и показать, что они являются высокими (выше для одного и того же биологического образца, чем между разными). И в таком случае усреднение не вызывало бы вопросов.
2. На рисунке 18 показано среднее значение по двум репликам. Однако хотелось бы оценить вариабельность. Можно было бы добавить на этот рисунок значения по отдельным репликам в виде точек, в дополнение к линиям. Это помогло бы оценить стат. значимость наблюдаемых отличий.
3. Возможно ли оценить стат. значимость отличий на рисунке 20?
4. В разделе 4.4.7. *Сравнение транскрипционных профилей субпопуляций in vitro стимулированных Т-клеток* автору удалось найти “крайне мало DEGs“, из чего делается вывод “о высокой степени функционального сходства всех субпопуляций in vitro стимулированных Т-клеток”. Этот вывод является не совсем верным, на мой взгляд. С точки зрения формальной статистики, если не удастся найти статистически значимые отличия, то это не означает, что их на самом деле нет. Корректным будет лишь вывод о том, что, согласно анализируемым данным, статистически значимых отличий найти не удастся. В случае этой конкретной работы, отсутствие статистически значимых отличий может быть следствием большой технической вариабельности (или биологической вариабельности вследствие каких-то неизвестных confounding factors - курение, недиагностированные сопутствующие заболевания доноров, и т.п.). В случае большой технической вариабельности, количество доноров, выбранное по дизайну исследования, может оказаться недостаточным, чтобы достигнуть нужной статистической мощности для наблюдения статистически значимых отличий. Общее правило такое: чем больше техническая вариабельность, тем больше нужно проанализировать образцов, чтобы получить стат. значимые отличия. В данной работе оценка минимального необходимого количества образцов, с учетом этих соображений, не проводилась, к сожалению.

Тем не менее, с моей точки зрения, эти замечания не снижают качество работы и не уменьшают научную значимость полученных результатов. В целом, диссертация Сычевой Анастасии Леонидовны представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Все результаты, полученные автором, подтверждены экспериментально и являются достоверными. Выводы обоснованы и соответствуют содержанию работы. Автореферат и статьи автора полностью отражают содержание диссертации. Полученные автором данные являются новыми и актуальными, они расширяют представления о Т-клеточном иммунном ответе.

Считаю, что диссертационная работа Сычевой Анастасии Леонидовны выполнена на высоком научном и методическом уровне, а также соответствует требованиям по

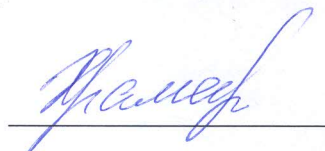
актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности и новизне. Диссертационная работа Сычевой Анастасии Леонидовны соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539; 26.09.2022 г. № 1690), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология.

Храмеева Екатерина Евгеньевна

Официальный оппонент,

Кандидат биологических наук по специальности 03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика (биол. науки); старший преподаватель Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»; 121205, г. Москва, Большой бульвар, д. 30, с.1; тел.: +7 (495) 280 14 81; e-mail: e.khrameeva@skoltech.ru

Дата: «18» сентября 2023 г.


(подпись)

Печать организации

Подпись Храмеевой Е.Е. по утверждению.

Куратор отдела
Кадрового администрирования
Гук О.С.

