

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рубцова Юрия Петровича «Клеточные и молекулярные механизмы контроля лимфопролиферации и аутоиммунитета», представленной на соискание степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.03 – «Молекулярная биология» и 03.3.03 – «Иммунология»

Работа Рубцова Ю.П. ставит своей целью изучение фундаментальных клеточных и молекулярных механизмов, которые лежат в основе иммунологической толерантности. Это понятие объединяет широкий спектр физиологических процессов на уровне всего организма и отдельных тканей, которые предотвращают узнавание и уничтожение клеток млекопитающих и, в первую очередь, человека собственными клетками системы приобретенного иммунитета. Поддержание иммунологической толерантности необходимо для защиты от аутоиммунных патологий, которых на настоящий момент насчитывается более ста, и являющихся одной из глобальных угроз здоровью человечества в XXI веке. В последнее время неуклонно растет количество пациентов с иммунными патологиями, приближаясь к трем процентам населения планеты, что связано с изменением образа жизни и загрязнением окружающей среды. Среди пациентов с аутоиммунными патологиями высока доля активного молодого населения, которое, вследствие патологий быстро теряет трудоспособность. Проблема поиска новых таргетных и безопасных методов лечения аутоиммунных патологий стоит как никогда остро. Только в Российской Федерации несколько миллионов человек страдают от диабета 1 типа, рассеянного склероза, ревматоидного артрита (РА), болезни Крона и других патологий. Поэтому актуальность и практическая значимость рассматриваемой работы сомнения не вызывает.

Диссертационная работа Рубцова Ю.П. состоит из трех разделов, один из которых посвящен исследованию механизмов функционирования в лабораторных мышах специальной популяции иммуносупрессорных CD4+ Т-клеток (Treg), которые абсолютно необходимы для поддержания системной иммунологической толерантности. Второй раздел посвящен клиническому исследованию связи количества и фенотипа Treg крови пациентов с РА с тяжестью симптомов, прогнозом и эффективностью ответа на терапию метотрексатом. Третий раздел затрагивает вопросы контроля активации Т-клеток на уровне ткани за счет их взаимодействия с мезенхимными стromальными клетками (МСК). Может показаться, что разделы не связаны между собой, однако они логично дополняют друг друга. В ходе выполнения диссертации автор создал новые линии лабораторных мышей для специфического кондиционного нокаута генов в Treg, в том числе в индуцируемой манере, что позволяет выключать отдельные гены во взрослых животных. Использование этих линий позволило ему успешно ответить на вопрос о роли IL-10 в поддержании иммунологического равновесия в барьерных органах (легкие, кожа, толстый кишечник), а также оценить стабильность популяции Трег мыши и внешние факторы, которые на нее влияют. Автором охарактеризованы ранее неизвестные функции малоизученного фактора транскрипции Foxp1, который присутствует в Treg мыши. Данные клинического исследования Трег пациентов с РА представляют особую ценность для диагностики и выбора стратегии лечения РА. Эта работа позволяет рассматривать Трег в качестве маркерной популяции, состояние которой коррелирует с тяжестью заболевания и ответом на терапию метотрексатом. Кроме того, при

исследовании механизмов иммуносупрессорного действия МСК жировой ткани на активированные Т-клетки человека в культуре автором доказана важная, ранее не описанная, роль молекулы клеточной адгезии ICAM-1, представленной на поверхности МСК и Т-клеток. Результаты, представленные в работе, являются новыми и получены в ходе выполнения оригинальных экспериментов, выполненных на очень высоком экспериментальном уровне.

Резюмируя, можно однозначно утверждать, что работа Рубцова Ю.П. выполнена на прекрасном научном и методическом уровне, материалы опубликованы в ряде высокорейтинговых статей в реферируемых журналах, а также были представлены на международных и российских конференциях. Автореферат написан правильным и доступным языком, богато иллюстрирован и адекватно отображает содержание диссертации. В качестве замечания следует отметить, что в автореферате автор приводит избыточное количество иллюстраций, которые из-за небольшого размера и мелких подписей очень тяжело рассмотреть. Знакомство со списком публикаций демонстрирует, что уровень работ, выполненных автором в России, несколько ниже, чем исследования, выполненные им в лаборатории Александра Руденского в США, что несколько огорчает. Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что диссертационная работа Ю.П. Рубцова является замечательным исследованием, а ее часть, посвященную Treg, можно считать классикой мировой имmunологии. В целом диссертация Ю.П. Рубцова заслуживает самой высокой оценки, автореферат всецело удовлетворяет требованиям, предъявляемым к авторефератам диссертаций, представляемых на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор, безусловно, заслуживает присуждения ему степени доктора биологических наук.

Руководитель лаборатории клеточной биологии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр
физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства»
член-корр. РАН, д.б.н., профессор РАН


Лагарькова М.А.

« 23 » января 2021 года

119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

Телефон: +7 (499) 246-49-00

e-mail: lagar@rcpcm.org

Подпись Лагарьковой М.А. заверяю
Зам. директора ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА
Д.б.н., чл.-корр. РАН


Ильина Е.Н.