

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Рубцова Юрия Петровича** «Клеточные и молекулярные механизмы контроля лимфопрлиферации 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 целевых 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 мышцах 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 стромальными 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 Treg 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 Treg пациентов с РА представляют особую ценность для диагностики и выбора стратегии лечения РА. Эта работа позволяет рассматривать Treg в качестве маркерной популяции, состояние которой коррелирует с тяжестью заболевания и ответом на терапию метотрексатом. Кроме того, при

