

## 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»

Появление у позвоночных системы приобретенного иммунитета, с одной стороны, значительно увеличило успех борьбы с самыми разнообразными по своей природе, а следовательно, молекулярным паттернам, патогенами. Однако эффективное узнавание патогенов и включение эффекторных звеньев иммунной системы – гуморального и клеточного – является опасным, поскольку потенциально система приобретенного иммунитета может узнавать и атаковать клетки собственного организма. Поэтому существует ряд механизмов сдерживания «вредного» иммунного ответа на собственные молекулы. Помимо внутриклеточных (пассивных) механизмов контроля аутоиммунных реакций, в последнее время широко и активно исследуют активные клеточные механизмы иммуносупрессии и сдерживания аутоиммунитета. Такой интерес к проблеме контроля аутоиммунитета и поддержания иммунологической толерантности не случаен, поскольку понимание этих механизмов лежит в основе разработки новых более специфичных, безопасных и эффективных методов лечения аутоиммунных заболеваний, заболеваемость которыми неуклонно растет. Работа Рубцова Ю.П. посвящена расшифровке молекулярных и клеточных механизмов контроля лимфопролиферации и аутоиммунитета с помощью современных генетических, молекулярно-биологических и иммунологических подходов, и представляет собой актуальное исследование, результаты которого значительно расширили наши знания об иммуносупрессии на уровне организма и отдельных тканей.

Диссертационная работа состоит из трех основных частей, две из которых дополняют друг друга. Основное внимание автор сосредоточил на исследовании специализированной субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-клеток, названных регуляторными Т-клетками (Treg), для которых характерен высокий уровень фактора транскрипции Foxp3. Этот белок из семейства forkhead box необходим для образования Treg при созревании тимоцитов, а также на периферии для конверсии наивных Т-клеток в Treg при стимуляции антигеном в особых условиях. Функция Treg заключается в супрессии аутореактивных обычных Т-клеток, а также ингибировании воспаления за счет иммуносупрессорного действия на другие типы иммунных клеток. Рубцов Ю.П. модифицировал локус Foxp3 в геноме лабораторных мышей с целью создания новых линий, позволяющих осуществить кондиционный Treg-специфический нокаут генов, в том числе в индуцируемой манере во взрослых животных. Потраченные усилия позволили автору определить функцию цитокина IL-10, секретируемого Treg, в контроле воспаления в барьерных тканях на примере толстого кишечника, легких и кожи. Рубцов Ю.П. впервые досконально изучил стабильность Treg в нормальных условиях, используя необратимое генетическое мечение Treg, а также под действием инфекций и различных, вызывающих сильный иммунный ответ стимулов. Полученные результаты имеют важное значение для оценки перспектив использования Treg для клеточной терапии аутоиммунных патологий. Кроме этого, автор впервые установил функцию родственного Foxp3 фактора транскрипции Foxp1 в обеспечении стабильности и функции Treg.

Во второй, комплементарной фундаментальному исследованию Treg, клинической части, представлены результаты определения количества и фенотипа Treg в крови пациентов с ревматоидным артритом (РА) по сравнению со здоровыми донорами, а также изменения в этой популяции клеток в процессе лечения метотрексатом. Ценность данной работы заключается в том, что ее результаты

позволяют использовать Treg и представленные на их поверхности маркеры для диагностики и прогноза состояния пациентов с РА, а также на самых ранних этапах лечения подбирать адекватную терапию, поскольку состояние Treg до начала лечения хорошо коррелирует с ответом на терапию, например, метотрексатом. Эта трансляционная часть диссертации, несомненно, повышает ее практическую значимость.

Наконец, третья часть работы Рубцова Ю.П. затрагивает вопросы контроля воспаления на уровне ткани. Автор установил, что молекула клеточной адгезии ICAM-1 является важным участником процесса ингибирования активации и пролиферации стимулированных Т-клеток *in vitro* при совместном культивировании с мезенхимными стромальными клетками жировой ткани.

Следует отметить, что работа Рубцова Ю.П. выполнена на высоком методическом уровне, отвечает на актуальные вопросы современной иммунологии, расшифровывая детальные молекулярные и клеточные механизмы иммуносупрессии и поддержания иммунологической толерантности. Новые линии трансгенных лабораторных мышей, полученные автором, являются отдельным достижением, которое значительно ускорило фундаментальное исследование функции Treg. Поэтому не удивителен высокий уровень публикаций работ по изучению Treg мыши, выполненных под руководством Александра Руденского в США. Материалы, вошедшие в диссертацию, опубликованы в реферируемых научных журналах, одобренных ВАК, а также были представлены на международных и российских конференциях. Автореферат написан грамотным научным языком и отлично проиллюстрирован. Тем не менее, в тексте встречаются опечатки и сокращения, которые не приняты к использованию в литературе, а также явно неудачные попытки конвертации текста на английском в текст на русском. Несмотря на эти, в общем, минорные замечания, автореферат диссертационной работы Рубцова Ю.П. 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 по специальностям 03.01.03 Молекулярная биология и 03.03.03 Иммунология.

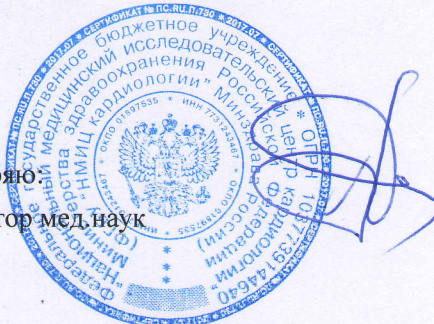
Заместитель генерального директора,  
директор института экспериментальной кардиологии  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
член-корр. РАН, д.м.н. профессор

Парфенова Е.В.

«29» января 2021 года

121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а  
Телефон: +7 (495) 414-67-12  
e-mail: [yeparfyon@mail.ru](mailto:yeparfyon@mail.ru)

Подпись Парфеновой Е.В. заверяю  
Секретарь Ученого Совета, доктор мед. наук



Скворцов А.А.