

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

ведущего научного сотрудника лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН), доктора биологических наук Шевченко Аллы Владимировны на диссертационную работу Назарова Кирилла Вячеславовича «Иммунорегуляторная функция эритробластов: экспрессия иммуноактивных молекул в модуляции фенотипа лимфоидных клеток», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Актуальность научного исследования Кирилла Вячеславовича Назарова не вызывает сомнения, так как оно посвящено исследованию иммунорегуляторной активности клеток эритроидного ряда, которые, как показано, помимо костного мозга, присутствуют и в других органах и тканях организма и оказывают влияние на гемопоэз и иммунопоэз, модулируют иммунный ответ как в нормальных физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях. Изучение молекулярных и клеточных механизмов иммунорегуляции важно для понимания как патогенеза иммуноопосредованных заболеваний, так и для разработки терапевтических подходов к коррекции нарушений. Однако детальные механизмы иммунорегуляторной активности эритробластов, как в норме, так и при патологии, а также их влияние на лимфоидные клетки остаются недостаточно изученными.

Объектом исследования в работе Кирилла Вячеславовича выбраны эритробласты, полученные из клеток костного мозга и селезенки лабораторных мышей - гибридов первого поколения. В работе проведено разностороннее исследование транскрипционной активности эритробластов, экспрессии поверхностных и растворимых белков эритробластов и анализ некоторых эффектов растворимых факторов эритробластов на фенотип лимфоцитов мыши в норме и после гемопоэз-активирующих воздействий. Это позволяет считать данное направление исследований востребованным и актуальным, имеющим как научную, так и практическую значимость.

Научная новизна исследования определяется тем, что впервые в эритробластах мыши показана экспрессия генов хемокинов и хемокиновых рецепторов, экспрессия ряда генов белков с антимикробной активностью, вовлеченных в реализацию врожденного иммунного ответа; показаны органоспецифичные отличия в транскриптоме эритробластов интактных мышей. Показаны изменения в транскриптоме эритробластов мышей, подвергнутых гемопоэз-активирующим воздействиям. Впервые показана продукция растворимых белков – хемокинов

эритробластами в условиях *in vitro*, в частности, хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11. Описаны новые иммунорегуляторные эффекты на иммунокомпетентные клетки *in vitro*, реализуемые эритробластами, посредством секретируемых продуктов. Впервые показаны новые фенотипические особенности CD45+ и CD45- эритроидных клеток мыши.

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что полученные данные дают возможность более глубокого и детального понимания иммунорегуляторных функций эритроидных клеток при разных состояниях организма, об их участии в реализации врожденного иммунного ответа, в процессах миграции и дифференцировки Т- и В-клеток. Полученные данные указывают на наличие у эритроидного ростка определенных характеристик, а именно различных размеров, гранулярности, наличие/отсутствие фенотипического маркера CD45, определенных иммунорегуляторных свойств.

Показано влияние растворимых продуктов эритробластов на разные популяции иммунокомпетентных клеток, в частности, на Т- и В-лимфоциты, имеющее схожий характер, что говорит о некоем универсальном механизме влияния эритробластов на иммунокомпетентные клетки.

В практическом аспекте полученные знания позволят рассматривать эритробласты как потенциальную мишень для терапевтического воздействия, в частности, при состояниях, сопровождающихся дисфункциями иммунной системы, такими как опухоли, привычное невынашивание, ревматоидный артрит, гематологические заболевания.

Соответствие темы диссертации указанной специальности: Диссертация Кирилла Вячеславовича Назарова соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология (направление 1. Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, и функционирования иммунной системы, ее онто- и филогенеза; направление 2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; направление 3. Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противопаразитарной иммунной защиты).

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов: Работа представляет собой завершенное исследование, полностью соответствующее сформулированной цели. Все поставленные задачи выполнены в полном объеме.

Достоверность результатов работы, научные положения и выводы диссертации подтверждаются логично выстроенным алгоритмом работы, достаточной выборкой исследования, использованием современных иммунологических методов и методов молекулярной биологии, адекватные статистические инструменты для обработки данных, а также грамотной интерпретацией данных. Положения, выносимые на защиту, полностью подтверждены результатами. Выводы диссертационной работы корректны, соответствуют

поставленным задачам, логично сделаны из полученных результатов. Полученные в ходе диссертационного исследования научные результаты доложены на российских и международных конференциях. Опубликовано 6 работ, в том числе 5 оригинальных статей и 1 обзорная статья в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science, и рекомендованных ВАК РФ.

Общая оценка диссертации: Диссертационная работа имеет классическую структуру, изложена на 135 страницах текста и включает главы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы исследования, Результаты собственных исследований, Обсуждение результатов исследования, Заключение, Выводы, Список сокращений, Список литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками, список литературы включает 223 источника.

Во введении автор формулирует цели и задачи своей работы, обосновывает актуальность исследования, оценивает научную новизну и потенциальную практическую значимость результатов, формулирует положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из 8 подглав, раскрывающих современные представления о роли эритроидных клеток в физиологических и патологических процессах. Обзор содержит множество ссылок на работы российских и зарубежных исследователей, много изложенных клинических данных, особенно работ по онкологии. Большое внимание уделено различным моделям экспериментальных работ на животных, сопровождающихся активизацией гемопоза и, в особенности, эритропоза. Большой объём теоретического материала изложен логично, понятно и достаточно компактно.

Глава «Материалы и методы» исследования написана грамотно, в ней представлены описания проделанных экспериментов как классическими, так и современными методами клеточной и молекулярной биологии. Методики изложены подробно с описанием использованных расходных материалов и реагентов, дополнены рисунками и схемами экспериментов. Планирование экспериментов и выбор методов грамотны, адекватны и высокоинформативны для решения поставленных задач.

В главе «Результаты собственных исследований» автор последовательно описывает полученные в процессе работы данные, проводит их сравнительный анализ и сопоставления, делает обоснованные заключения. Глава собственных исследований подробно иллюстрирована наглядным материалом.

В главе «Обсуждение» автор анализирует и интерпретирует полученные результаты в контексте известных литературных данных.

В главе «Заключение» автор резюмирует результаты проведенных исследований.

Выводы, сделанные автором, логично вытекают из результатов, основаны на полученном фактическом материале, отражают суть проведенного диссертационного исследования и

соответствуют поставленной цели и задачам.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями, его содержание соответствует данным, представленным в диссертации и содержит основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

Вопросы и замечания: Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Есть ряд вопросов, не влияющих на научно - практическую значимость работы. А именно:

Стр. 57. Вы пишете, в разделе материалы и методы. Лабораторные животные. «В каждой экспериментальной группе было по меньшей мере 6 мышей (n=6-8)». Далее, стр.70 «Рис. 7 Дифференциальная экспрессия генов в эритроцитах костного мозга и селезенки в норме» указано n=3; стр. 71 «Рис. 8 Дифференциальная экспрессия генов в эритроцитах костного мозга при фенилгидразин-индуцированной гемолитической анемии» n=3; стр 73 «Рис. 9 Дифференциальная экспрессия генов в эритроцитах костного мозга при острой кровопотере» n=3; стр 74 «Рис. 10 Дифференциальная экспрессия генов в эритроцитах костного мозга при острой гипоксии» n=3

Вопрос: Достаточно ли такого количества материала?

Стр. 57,58. В описании материалов и методов указано, что забор органов у мышей осуществляли на 3 (при острой кровопотере) и 4 (при гемолитической анемии, вызванной введением фенилгидразина) сутки.

Вопрос: На основании чего выбран именно такой срок забора органов?

Стр. 69. Анализируя транскриптом эритроцитов, Вы показали, что как в клетках костного мозга, так и в селезенке «обнаружена экспрессия ранее не описанных в этих клетках генов, в частности, МНС II класса (H2-Aa, H2-Ab1, H2-K1), генов белков с антимикробной активностью (S100a9, S100a8, Camp, Ctsg, Clec4e, Clec5a), цитокинов и хемокинов (Ccl3, Ccl9, Il1b, Tgfb1, Il16)»

Вопрос: Экспрессия этих генов ранее никем не рассматривалась вообще (нет литературных данных), либо смотрели, но не находили?

Есть замечание, относительно списка литературы. Из 223 работ 36 (16%) источников старше 2000 года, есть работы даже 1968 г.

Возникшие вопросы и замечание не влияют на высокую оценку проведенной работы.

Заключение: Диссертация Назарова Кирилла Вячеславовича «Иммунорегуляторная функция эритроцитов: экспрессия иммуноактивных молекул в модуляции фенотипа лимфоидных клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом уровне и представляющей интерес для решения задач современной иммунологии.

Диссертация Назарова К.В. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции №1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент: Ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН), доктор биологических наук

Шевченко Алла Владимировна

Подпись доктора биологических наук, Шевченко Аллы Владимировны заверяю:

Ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), кандидат биологических наук

Орлова Галина Владимировна



Дата: « 25 » ноября 2025

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

Адрес: 630090, Новосибирск, Россия, проспект академика Лаврентьева, д.10

Телефон: +7(383) 363-49-80

Факс: +7(383) 333-12-78

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru