

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузнецовой Марии Сергеевны на тему «Фенотипические и функциональные характеристики *in vitro*-генерированных цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к эпитопам антигена HER2/neu», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология»

Основной целью диссертационного исследования Кузнецовой М.С. является попытка индукции противоопухолевого антиген-специфического клеточного иммунного ответа с помощью аутологичных дендритных клеток в условиях *in vitro*, а также оценка фенотипа и функций цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к эпитопам опухолевого антигена HER2/neu, генерируемых в ходе данного процесса. Антиген HER2/neu выбран в качестве мишени в связи с тем, что его высокая экспрессия на опухолевых клетках характерна для ряда злокачественных карцином, а также может быть ассоциирована с наиболее агрессивным типом рака молочной железы, что и составляет актуальность и клиническую значимость данной работы. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты, или эффекторные CD8⁺ Т-клетки, отличаются выраженной способностью к реализации механизмов цитотоксичности и исключительной антигенной специфичностью, поэтому и представляют интерес для исследователей в области противоопухолевой иммунотерапии. Именно эти клетки отвечают за обнаружение и элиминацию клеток опухоли в организме пациента, что позволяет предполагать эффективность использования популяций цитотоксических Т-лимфоцитов для устранения минимальной опухолевой нагрузки у пациентов, зачастую сохраняющейся после удаления основной массы опухоли и нередко приводящей к рецидивам и метастазированию. Упомянутые аспекты также указывают на актуальность и высокую практическую значимость диссертационной работы Кузнецовой М.С.

Автореферат написан хорошим языком, корректно изложены все основные разделы. Хотя в автореферате приведена лишь краткая характеристика диссертационного обзора литературы, по основным указанным направлениям анализа, а также по объему литературы, содержащейся в библиографическом указателе (195 источник, из которых подавляющее большинство – 178 работ – являются зарубежными), у читателя складывается представление о фундаментальном характере проведенного исследования. Результаты, представленные в автореферате, в достаточной степени иллюстрированы (10 рисунков и 1 таблица). Каждый из разделов диссертационного исследования представлен в автореферате, что, безусловно, существенно облегчает восприятие материала, формируя более целостное представление о проделанной автором работе. Важным результатом диссертационной работы являются данные цитометрического определения субпопуляций Т-клеток-эффекторов и Т-клеток памяти в популяциях цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к эпитопам белка HER2/neu. Подобранный семицветная панель антител для проточной цитометрии, включающая в себя маркеры CD8, CD45RA, CD62L, CD27, CD28, CD127 и CD95, может быть использована для фенотипирования всех основных типов CD8⁺ Т-лимфоцитов периферической крови. При этом добавление в панель еще одного реагента – HLA-стрептамеров, несущих целевой антигенный пептид белка HER2/neu в комплексе с молекулами HLA, и конъюгированных с

флуорохромной меткой – позволило произвести в рамках данной работы не только фенотипирование общего пула цитотоксических Т-клеток, но и прицельное исследование субпопуляционного состава популяций HER2-специфичных Т-клеток. Более того, в работе показано, что HER2-специфичные CD8⁺ Т-клетки, активированные аутологичными дендритными клетками, трансфицированными ДНК конструкцией, кодирующей эпитопы E75 и E88 антигена HER2/неу, характеризуются низким содержанием наивных Т-лимфоцитов и высоким содержанием Т-клеток памяти, в особенности – клетками T_{SCM}, что интересно в свете уникальности и перспективности, приписываемой данной субпопуляции в связи с её особыми свойствами – способности к длительному самоподдержанию и дифференцировке как в клетки центральной памяти, так и клетки с более эффекторным фенотипом – T_{EM}.

Результаты исследования Кузнецовой М.С. отражены в 13 работах, с достаточным количеством статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент на способ получения антиген-специфичных цитотоксических Т-клеток, разработанный в ходе выполнения задач диссертационной работы.

В качестве замечания можно отметить отсутствие уточнения используемых методов статистической обработки в подписях к части рисунков. Используемые статистические методы перечислены в разделе «Материалы и методы исследования», однако, более наглядным было бы наличие соответствующих пометок в подписях к рисункам. Однако, принципиальные замечания, касающиеся содержания и выводов работы, отсутствуют.

На основании представленного автореферата, таким образом, можно заключить, что диссертация Кузнецовой Марии Сергеевны соответствует квалификационным требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9, Положение о порядке присуждения ученых степеней, утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842). Диссертация Кузнецовой М.С. является самостоятельным завершённым исследованием, посвященным актуальной научной проблеме, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

Старший научный сотрудник
отдела иммунологии

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

кандидат биологических наук

Кудрявцев Игорь Владимирович

Данные об авторе отзыва:

Кудрявцев Игорь Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376 Санкт-Петербург, ул.акад. Павлова, 12, тел. (812)2341669, e-mail: igorek1981@yandex.ru

