

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.046.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Г.Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 15.04.2021 г. № 2.

О присуждении Храмовой Татьяне Владимировне, гражданке Российской Федерации, степени кандидата биологических наук. Диссертация «Механизм развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ» по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 11.02.2021 г., протокол № 2 диссертационным советом Д 208.046.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714/нк «О совете по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 года.

Соискатель Храмова Татьяна Владимировна, 1990 года рождения, в 2013 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Удмуртский государственный университет» (ФГБОУ ВО «УдГУ»). С 2007 по 2013 г. освоила программу специалитета по специальности «Биохимия», с 2013 по 2015 г. освоила магистерскую программу по направлению подготовки «06.04.01 Биология», с 2015 по 2019 г. прошла очную аспирантуру по специальности «03.03.03 Иммунология». С 2014 по 2015 г. работала старшим лаборантом кафедры иммунологии и клеточной биологии ФГБОУ ВО «УдГУ», с 2019 по 2020 г. – инженером кафедры иммунологии и клеточной биологии ФГБОУ ВО «УдГУ». В настоящее время работает научным сотрудником лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «УдГУ». С 2019 г. совмещает должность научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук».

Диссертация «Механизм развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ» выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Удмуртский государственный университет».

Научный руководитель: доктор биологических наук (14.00.36 – аллергология и иммунология) Бедулева Любовь Викторовна, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук».

Официальные оппоненты:

Семенов Александр Владимирович – доктор биологических наук (14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология), заместитель директора по инновационной работе, заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Носик Марина Николаевна – кандидат биологических наук (03.02.02 – вирусология), заведующая лабораторией биологии лентивирусов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации – в своем положительном заключении, подписанном Взоровым Андреем Николаевичем, доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории иммунобиотехнологии и утвержденном Гинцбургем Александром Леонидовичем, доктором биологических наук, профессором, академиком РАН, директором, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории биосовместимых материалов Бедулевой Любови Викторовны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – выяснение механизма гибели неинфицированных CD4⁺ лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, ведущей к развитию иммунодефицита.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ объемом 39 страниц (из них 3 статьи – в научных журналах и изданиях, включенных в базы данных Web of Science и Scopus).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации: 1) Beduleva, L. Combined action of anti-CD4 autoantibodies and rheumatoid factor in the development of CD4 lymphocytopenia in rats immunized with HIV-1 gp120 / L. Beduleva, T. Khramova, I. Menshikov, E. Stolyarova, S. Pavlova // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2016. - Vol. 32, № 12. – P. 1173-1179. DOI: 10.1089/aid.2015.0358. 2) Stolyarova, E. Mechanism by which regulatory rheumatoid factor prevents experimental autoimmune encephalomyelitis / E. Stolyarova, L. Beduleva, I. Menshikov, A. Snigiryev, T. Khramova // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Target. – 2018. – Vol.18, №6. – P.596-601. DOI: 10.2174/1871530318666180308123350. 3) Menshikov, I. The idiotypic network in the regulation of autoimmunity: Theoretical and experimental studies / I. Menshikov, L. Beduleva, M. Frolov, N. Abisheva, T. Khramova, E. Stolyarova, K. Fomina // Journal of Theoretical Biology. – 2015. - Vol. 375. – P.32-39. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.10.003.

На диссертацию и автореферат поступило 3 положительных отзыва без замечаний от: 1) д.б.н. Шиловского И.П., заместителя директора по науке и инновациям, заведующего лабораторией противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (г. Москва); 2) д.м.н., профессора Бутолина Е.Г., заведующего кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ижевск); 3) к.б.н., доцента Мальцевой В.Н., старшего научного сотрудника Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (г. Пушкино Московской области).

В отзывах отмечено, что полученная в ходе исследования неинфекционная экспериментальная модель аутоиммунной CD4+ лимфоцитопении крыс может быть использована для испытания эффективности новых анти-ВИЧ вакцин и средств лечения ВИЧ-инфекции, основанных на принципиально новом подходе – предотвращении или подавлении развития аутоиммунной реакции к CD4+ лимфоцитам, запускаемой gp120 гликопротеином ВИЧ-1.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой компетенцией в области клинической иммунологии, большим опытом работы в соответствующей области исследований.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана экспериментальная модель аутоиммунного истощения CD4+ лимфоцитов, индуцированного иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ крыс Wistar. Данная экспериментальная модель подтверждает, что gp120 гликопротеин способен вызывать развитие аутоиммунной реакции против CD4, а также демонстрирует ключевую роль аутоантител к CD4 в истощении CD4+ лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Предложена новая гипотеза, объясняющая гибель неинфицированных CD4+ лимфоцитов как результат совместного действия аутоантител к CD4, индуцируемых gp120 гликопротеином ВИЧ, и регуляторного ревматоидного фактора, представляющего собой естественные антиидиотипические антитела, характеризующиеся наличием общего паратопа, специфичного к конформерам Fc фрагментов IgG. Доказано, что для гибели CD4+ лимфоцитов у иммунизированных gp120 гликопротеином крыс необходимы два сигнала – аутоантитела к CD4 и регуляторный ревматоидный фактор. Введены представления о регуляторном ревматоидном факторе как кофакторе цитопатического действия аутоантител к CD4 в отношении неинфицированных CD4+ лимфоцитов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана способность gp120 гликопротеина ВИЧ индуцировать развитие аутоиммунной реакции против CD4+ лимфоцитов, ведущей к гибели неинфицированных CD4+ лимфоцитов. Применительно к

проблематике диссертации результативно использован комплекс иммунологических и иммунохимических методов исследования. Изложена гипотеза, объясняющая механизм патологического действия аутоантител к CD4 и регуляторного ревматоидного фактора на неинфицированные CD4+ лимфоциты. Раскрыта ключевая роль аутоантител к CD4, продуцируемых в ответ на иммунизацию gp120 гликопротеином ВИЧ, и регуляторного ревматоидного фактора в гибели неинфицированных CD4+ лимфоцитов. Изучено участие антиидиотипических антител – антител к МНС II и регуляторного ревматоидного фактора – в регуляции развития аутоиммунной реакции против CD4, индуцируемой gp120 гликопротеином ВИЧ. Проведена модернизация способа и схемы иммунизации крыс gp120 гликопротеином ВИЧ, вызывающей продукцию аутоантител к CD4 и снижение CD4+ клеток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан метод индукции аутоиммунной CD4+ лимфоцитопении у крыс посредством иммунизации их gp120 гликопротеином ВИЧ, который внедрен в учебный процесс кафедры иммунологии и клеточной биологии ФГБОУ ВО «УдГУ» в программу курсов для магистрантов «Иммунология», «Клиническая иммунология», «Экспериментальные модели иммунопатологий» с целью демонстрации методов индукции патологических состояний иммунной системы, оценки адекватности моделей реальному объекту, а также значения экспериментальных моделей в биомедицинских исследованиях. Результаты диссертации используются в научно-исследовательской деятельности кафедры иммунологии и клеточной биологии института естественных наук ФГБОУ ВО «УдГУ». Определены перспективы дальнейшей разработки темы в направлении поиска средств предотвращения индукции и подавления аутоиммунной реакции против CD4+ лимфоцитов, индуцируемой gp120 гликопротеином ВИЧ. Создана экспериментальная модель аутоиммунного истощения CD4+ лимфоцитов крыс, вызываемого иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ, которая воспроизводит механизм гибели незараженных CD4+ лимфоцитов при ВИЧ-инфекции и может применяться для испытания эффективности средств терапии ВИЧ-инфекции, основанных на предотвращении развития аутоиммунной реакции против CD4+ Т-лимфоцитов, развивающейся при ВИЧ-инфекции как следствие иммунного ответа на gp120 гликопротеин. Представлено предложение по исследованию уровня аутоантител к CD4 и уровня регуляторного ревматоидного фактора в качестве прогностических показателей развития ВИЧ-индуцированного иммунодефицита у людей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием сертифицированного оборудования, на выборках достаточного объема. Используются современные лабораторные и инструментальные методы исследования, адекватно подобраны методы статистической обработки данных. Теория исследования построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными изучению механизмов истощения CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Идея аутоиммунного истощения CD4+ Т-лимфоцитов базируется на мировых данных в области исследований ВИЧ-инфекции/СПИДа. Использовано сопоставление полученных в ходе исследования результатов с известными экспериментальными данными других исследователей.

Установлено, что сформулированные в диссертации научные положения и выводы согласуются с известными фактами, обоснованы теоретическими решениями и экспериментальными данными, полученными в работе, и не противоречат известным положениям иммунологии. Отмечено, что полученные данные о том, что два сигнала (аутоантитела к CD4 и регуляторный ревматоидный фактор) необходимы для гибели CD4+ лимфоцитов у иммунизированных gp120 гликопротеином ВИЧ-1 крыс, согласуются с гипотезой активационно-индуцированной гибели CD4+ лимфоцитов, рассматриваемой в настоящее время многими авторами в качестве основного молекулярно-клеточного механизма гибели неинфицированных вирусом CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции.

Личный вклад соискателя состоит в том, что она принимала участие в выполнении всех этапов диссертационного исследования. Автором самостоятельно были сформулированы цель и задачи работы, спланирован дизайн исследования. Экспериментальные исследования проводились соискателем самостоятельно. Анализ литературы, апробация результатов научных исследований, формирование электронных баз данных, анализ полученных данных, статистическая обработка результатов выполнены лично автором.

На заседании 15.04.2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Храмовой Татьяне Владимировне ученую степень кандидата биологических наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология».

При проведении тайного голосования, диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 14 докторов наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология», участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор



Тихонова Нина Тимофеевна

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук
16.04.2021 г.

Новикова Лидия Ивановна