

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный исследовательский
центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.б.н., академик РАН, профессор

Гинцбург А.Л.

«10» 03 2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Храмовой Татьяны Владимировны на тему «Механизм развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационное исследование Храмовой Татьяны Владимировны направлено на выяснение механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции, а именно роли аутоиммунной реакции против CD4⁺-лимфоцитов в гибели неинфицированных CD4⁺ Т-лимфоцитов. Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений, т.к. ВИЧ-инфекция представляет собой смертельное заболевание, захватившее практически все страны, и не имеющее на сегодняшний день эффективных способов предотвращения или лечения, которые бы позволили полностью избавиться от ВИЧ и/или предотвратить развитие СПИДа у всех ВИЧ-инфицированных лиц. Характерным проявлением ВИЧ-инфекции является тяжелый

иммунодефицит, основной причиной развития которого является прогрессирующее истощение CD4⁺ Т-лимфоцитов. Существующая антиретровирусная терапия хотя и довольно эффективна в сдерживании вирусемии, однако не всегда может предотвратить истощение CD4⁺ Т-лимфоцитов. Причиной отсутствия сегодня эффективных способов предотвращения развития иммунодефицита при ВИЧ-инфекции может являться неполнота знаний о механизмах гибели неинфицированных вирусом CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Все вышеперечисленное свидетельствует о том, что исследование Храмовой Татьяны Владимировны связано с решением актуальной научно-практической задачи, т.к. направлено на выяснение причины и механизма гибели незараженных CD4⁺ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, что может позволить найти более эффективные средства профилактики и терапии ВИЧ-инфекции/СПИДа.

Новизна, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна работы не вызывает сомнений. Впервые показано, что иммунизация gp120 гликопротеином ВИЧ-1 вызывает у крыс Wistar продукцию аутоантител к CD4, сопровождающуюся развитием CD4⁺-лимфоцитопенией. Развивающаяся аутоиммунная CD4⁺-лимфоцитопения у крыс Wistar, иммунизированных gp120 гликопротеином ВИЧ-1, является новой экспериментальной моделью аутоиммунной CD4⁺-лимфоцитопении, запускаемой ВИЧ у человека. Аутоиммунная CD4⁺-лимфоцитопения крыс Wistar возникает в ответ на иммунизацию антигеном ВИЧ, без инфицирования животных, поэтому, в отличие от существующих инфекционных экспериментальных моделей CD4⁺ Т-лимфоцитопении, впервые однозначно демонстрирует ключевую роль аутоантител против CD4, индуцируемых ВИЧ, в гибели CD4⁺-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции.

Впервые показана роль антител против МНС-II в регуляции продукции аутоантител против CD4, индуцируемых иммунизацией gp120

гликопротеином ВИЧ-1. Изучена роль регуляторного ревматоидного фактора – аутоантител, сдерживающих агрессивные аутоиммунные реакции в норме – в развитии иммунного ответа против gp120 гликопротеина ВИЧ-1. Показано, что регуляторный ревматоидный фактор не участвует в регуляции иммунного ответа против gp120 гликопротеина ВИЧ-1 и не контролирует развитие аутоиммунной реакции против CD4 у крыс.

Представлена новая гипотеза о механизме гибели неинфицированных CD4⁺-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Согласно данной гипотезе гибель CD4⁺-лимфоцитов является результатом совместного действия аутоантител к CD4, индуцируемых gp120 гликопротеином ВИЧ-1, и регуляторного ревматоидного фактора, естественно присутствующего в крови.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и соответствуют результатам проведенных исследований.

Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов

Теоретическая значимость настоящего исследования заключается в получении новых данных, проясняющих иммунопатогенез ВИЧ-инфекции у человека. Факт развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс Wistar на фоне продукции аутоантител к CD4, индуцированных иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ-1, в отсутствие ВИЧ-инфекции, подтверждает аутоиммунную гипотезу истощения CD4⁺ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции у людей и поднимает вопрос о профилактике и лечении ВИЧ-инфекции как аутоиммунного заболевания, вызываемого вирусной инфекцией.

Представленная гипотеза о механизме гибели неинфицированных CD4⁺-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, согласно которой регуляторный ревматоидный фактор является кофактором цитопатического действия аутоантител к CD4, объясняет молекулярно-клеточный механизм цитопатического действия аутоантител к CD4 на CD4⁺ Т-лимфоциты при ВИЧ-инфекции, а также конкретизирует современную гипотезу

активационно-индуцированной гибели CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей.

Полученная экспериментальная модель аутоиммунной CD4⁺-лимфоцитопении крыс, запускаемая иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ-1, расширяет знания о патогенезе ВИЧ-инфекции, а именно, о механизме индукции аутоантител к CD4, механизмах истощения неинфицированных CD4⁺-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Практическая значимость настоящего исследования заключается в возможности использования новой неинфекционной экспериментальной модели аутоиммунной CD4⁺-лимфоцитопении крыс 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.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс, в курсы «Иммунология», «Клиническая иммунология», «Экспериментальные модели иммунопатологий», в темы магистерских диссертаций, дипломных, курсовых работ, в тематику НИОКР кафедры иммунологии и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», в НИР научной лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет».

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Достоверность результатов представленной работы подтверждается использованием при формулировке целей, задач и гипотезы исследования современных теоретических положений, логически выстроенным планом исследований, проведением экспериментальных работ на выборках достаточного объема с использованием современных методов исследования, а также выбором адекватных статистических критериев.

Результаты исследований доложены и обсуждены на 7 научно-практических конференциях всероссийского и регионального уровней.

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры иммунологии и клеточной биологии института естественных наук ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет» (протокол №8 от 23.06.2020).

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных научного цитирования Web of Science, Scopus, 5 публикаций (тезисы) в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 статья в сборнике статей всероссийской конференции, а также 2 публикации (тезисы) опубликованы в материалах вузовских конференций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Храмовой Татьяны Владимировны указывают на то, что необходимо рассмотреть новые подходы к созданию профилактических и терапевтических вакцин от ВИЧ-инфекции/СПИДа, основанные не на индукции сильного нейтрализующего гуморального или клеточного иммунного ответа, но на предотвращении развития аутоиммунных реакций против CD4⁺-лимфоцитов. Полученные данные в пользу ключевой роли аутоантител в развитии CD4⁺ Т-лимфоцитопении и роли иммунного ответа против gp120 гликопротеина ВИЧ-1 в их индукции обосновывают необходимость раннего назначения антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции. Полученные результаты указывают на то, что в клинических исследованиях может быть целесообразным измерение на ранних этапах ВИЧ-инфекции уровня аутоантител к CD4⁺-лимфоцитам и уровень регуляторного ревматоидного фактора в крови в качестве прогностических показателей развития ВИЧ-индуцированного иммунодефицита.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 107 страницах, написана грамотным научным языком, состоит из введения, обзора литературы, описания организации, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов. Список литературы включает 202 источника, среди которых 9 отечественных и 193 иностранных. Работа иллюстрирована 17 рисунками, 1 таблицей.

Недостатки в содержании и оформлении диссертации не выявлены.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Замечания к работе

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Храмовой Татьяны Владимировны на тему «Механизм развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, доцента Бедулевой Любови Викторовны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – выяснение механизма гибели неинфицированных CD4⁺-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, ведущей к развитию иммунодефицита - имеющей существенное значение для специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертационная работа Храмовой Татьяны Владимировны на тему «Механизм развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Храмова Татьяна Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв заслушан и одобрен на научной конференции лаборатории иммунобиотехнологии (протокол № 2 от 26 февраля 2021 г.)

Ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиотехнологии при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук
Москва 123098, ул. Гамалеи, д.18. Телефон +7 (499) 193-30-01;
Адрес электронной почты: anvzotov@mail.ru



Взоров Андрей Николаевич

Подпись Взорова Андрея Николаевича заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат биологических наук



Кожевникова Людмила Кондратьевна