



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Удмуртский государственный университет»
(ФГБОУ ВО «УдГУ», УдГУ, ФГБОУ ВО
«Удмуртский государственный университет»)**

РОССИЯ ФЕДЕРАЦИИЫСЬ ТОДОСЪЯ НО ВЫЛІЙ
ДЫШЕТОНЪЯ МИНИСТЕРСТВО

**«Удмурт кун университет»
Вылій дышетонъя федерал
коньдэтэн возиськись кун
дышетон ужьюрт**

Университетская ул., д.1, г. Ижевск, 426034 тел. (3412) 68-16-10; факс 68-58-66; ОКПО 02069651; ОГРН 1021801503382; ИНН/КПП 1833010750/184001001; e-mail: rector@udsu.ru; www.udsu.ru



УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «УдГУ»

Мерзлякова Галина Витальевна

«26» ИЮНЯ

2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Удмуртский государственный университет»

Диссертация Храмовой Татьяны Владимировны «Механизм развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ» выполнена на кафедре иммунологии и клеточной биологии института естественных наук ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет».

В период подготовки соискатель Храмова Татьяна Владимировна работала в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Удмуртский государственный университет» на кафедре иммунологии и клеточной биологии института естественных наук старшим лаборантом, инженером, в лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии института естественных наук - научным сотрудником.

Храмова Т.В. в 2019 году окончила аспирантуру очной формы обучения по направлению подготовки 06.06.01. Биологические науки, 03.03.03 Иммунология на кафедре иммунологии и клеточной биологии института естественных наук Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования

«Удмуртский государственный университет».

Справка об обучении (периоде обучения) выдана в 2019 году Федеральным государственным бюджетным учреждением высшего образования «Удмуртский государственный университет».

Научный руководитель - Бедулева Любовь Викторовна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования.

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, а также интерпретация и анализ полученных результатов, представление результатов в научных публикациях проводились совместно с научным руководителем. Цель, задачи и дизайн исследования сформулированы и разработаны лично диссертантом. Анализ, систематизация, обобщение литературы по изучаемой проблеме проведены диссертантом самостоятельно. Экспериментальные исследования проводились соискателем самостоятельно. Статистическая обработка данных, оформление рукописи диссертации, представление результатов в виде докладов на конференциях осуществлялись соискателем лично.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены с помощью стандартизованных методов, на выборках достаточного объема, воспроизведены в нескольких сериях экспериментов. Результаты экспериментов анализировались и сопоставлялись с известными

экспериментальными данными других исследователей. 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. Полученные результаты не противоречат фактам, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной информации с использованием программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 10, Prisma 5 для Windows. Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования

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 вирусом иммунодефицита 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.

Теоретическая и практическая значимость исследования

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.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ соискателя подтверждается участием в научно-практических мероприятиях: XLIII и XLVII итоговых студенческих научных конференциях (Ижевск, 2015, 2019), XV и XVI Всероссийских научных форумах с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015, 2017), XII конференции иммунологов Урала (Пермь, 2015), Первой междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016).

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Храмовой Татьяны Владимировны является изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.03.09 «клиническая иммунология, аллергология».

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВПО «Удмуртский государственный университет», протокол № 11 от 01 декабря 2015 г. Результаты диссертационного исследования вошли в отчеты по НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет» Результаты диссертации легли в основу грантовых исследований:

- Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых, МД-1159.2013.4, договор № 14.124.13.1159-МД, тема "Разработка лекарственного средства, вызывающего толерантность к gp120 белку, для предотвращения развития иммунодефицита при ВИЧ инфекции", 04.02.2013-20.11.2014.

- Научный проект, выполняемый коллективами научных лабораторий образовательных организаций высшего образования, подведомственных Минобрнауки России, проект № 0827-2020-0012, государственное задание № 075-00232-20-01, тема

«Разработка терапевтической вакцины, на основе конформеров Fc фрагментов IgG человека для лечения аутоиммунных заболеваний», 02.09.19-01.09.23.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации, 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.

Научные работы по теме диссертации:

1. **Храмова, Т.В.** Продукция аутоантител к CD4 у негуманизированных крыс в ответ на иммунизацию gp 120 белком ВИЧ / Т.В. Храмова, Л.В. Бедулева, Т.О. Толстолуцкая, К.М. Вахрушева, С.Ю. Березкина, М.М. Гусева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – № 35. – С.71-76.
2. **Храмова, Т.В.** Механизм развития CD4+лимфоцитопении у крыс, иммунизированных gp120 гликопротеином ВИЧ-1, и исследование возможности формирования толерантности к gp120 ВИЧ-1 с помощью циклоспорина А / Т.В. Храмова, С.Ю. Березкина, К.М. Вахрушева; науч. рук. Л.В. Бедулева // Материалы XLIII итоговой студенческой научной конференции Удмуртского государственного университета. – Ижевск: Удмуртский университет, 2015. – С. 57-59.
3. **Храмова, Т.В.** Роль ревматоидного фактора в гибели CD4⁺ лимфоцитов у крыс, иммунизированных gp120 гликопротеином ВИЧ-1 / Т.В. Храмова, Л.В. Бедулева, С.Ю. Березкина, И.В. Меньшиков // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 2-1. – С. 540-542.
4. **Храмова, Т.В.** Исследование механизма гибели CD4+лимфоцитов у крыс, иммунизированных gp120 гликопротеином ВИЧ-1 / Т.В. Храмова, Л.В. Бедулева, С.Ю. Березкина, И.В. Меньшиков, Т.О. Толстолуцкая, К.М. Вахрушева // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 150-151.

5. 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.
6. 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.
7. Храмова, Т.В. Экспериментальная модель аутоиммунной CD4+лимфоцитопении у крыс, вызванная иммунизацией gp120 ВИЧ / Т.В. Храмова, А.Я. Снигирев, Л.В. Бедулева, И.В. Меньшиков, О.Б. Горбунов // Инфекционные болезни. – 2016. – Т.14, № S1. – С. 299.
8. Храмова, Т.В. Регуляторный ревматоидный фактор убивает активированные лимфоциты / Т.В. Храмова, Е.Ю. Столярова, С.Ю. Павлова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № S3. – С. 62.
9. Храмова, Т.В. Роль аутоантител к CD4 и регуляторного ревматоидного фактора в гибели CD4⁺ лимфоцитов у крыс, иммунизированных gp120 ВИЧ-1 / Т.В. Храмова, А.Я. Снигирев, В.С. Ворожцова, А.М. Вайтина // Медицинская иммунология. – 2017. – Т.19, № S. – С. 70.
10. 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.
11. Храмова, Т.В. Исследование эффективности иммунизации лимфоцитами для предотвращения развития аутоиммунной реакции против CD4+ лимфоцитов, запускаемой GP120 ВИЧ / Т.В. Храмова; науч. рук. Л.В. Бедулева // Материалы XLVII итоговой студенческой научной конференции Удмуртского

государственного университета. – Ижевск: Удмуртский университет, 2019. – С. 68-70.

Диссертация «Механизм развития CD4⁺-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ» Храмовой Татьяны Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Заключение принято на заседании кафедры иммунологии и клеточной биологии института естественных наук Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет».

Присутствовало на заседании 8 чел. Результаты голосования: «за» - 8 чел., против - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 8 от 23.06.2020.

Председатель заседания:

Заведующий кафедрой
иммунологии и клеточной биологии
института естественных наук
ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,
доктор биологических наук, профессор



Проничев Игорь Викторович

Подпись Проничева И.В. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,
кандидат филологических наук, доцент



Пушина Любовь Александровна