

**Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д 208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Храмовой Татьяны Владимировны на тему: «Механизм развития CD4<sup>+</sup>-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.**

Комиссия в составе:

Доктор медицинских наук, профессор Бляхер Мария Сергеевна (председатель)

Доктор медицинских наук Кречетова Любовь Валентиновна

Доктор биологических наук, профессор Лютов Андрей Германович

Кандидат медицинских наук Новикова Лидия Ивановна

Диссертационная работа Храмовой Татьяны Владимировны соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (биологические науки).

Научный руководитель:

Бедулева Любовь Викторовна, доктор биологических наук (14.00.36 – аллергология и иммунология), доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук».

Работа посвящена изучению роли аутоантител против CD4, индуцированных gp120 гликопротеином ВИЧ, в истощении неинфицированных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, а также механизма регуляции продукции аутоантител к CD4, вызываемой gp120 гликопротеином ВИЧ.

Впервые показано, что иммунизация gp120 гликопротеином ВИЧ-1 вызывает у крыс Wistar продукцию аутоантител к CD4, сопровождающуюся развитием CD4<sup>+</sup>-лимфоцитопении. Развивающаяся аутоиммунная CD4<sup>+</sup>-лимфоцитопения у крыс Wistar, иммунизированных gp120 гликопротеином ВИЧ-1, является новой экспериментальной моделью аутоиммунной CD4<sup>+</sup>-лимфоцитопении, запускаемой ВИЧ у человека. Аутоиммунная CD4<sup>+</sup>-лимфоцитопения крыс Wistar возникает в ответ на иммунизацию антигеном ВИЧ, без инфицирования животных, поэтому, в отличие от существующих инфекционных экспериментальных моделей CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитопении, впервые однозначно демонстрирует ключевую роль аутоантител против CD4, индуцируемых ВИЧ, в гибели CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Согласно данной гипотезе гибель CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов является результатом совместного действия аутоантител к CD4, индуцируемых gp120 гликопротеином ВИЧ-1, и регуляторного ревматоидного фактора, естественно присутствующего в крови.

Практическая значимость настоящего исследования заключается в возможности использования разработанной в ходе исследования новой неинфекционной экспериментальной модели аутоиммунной CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-лимфоцитам, запускаемой gp120 гликопротеином ВИЧ-1. Полученная экспериментальная модель

аутоиммунной CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции.

Получены новые данные, проясняющие иммунопатогенез ВИЧ-инфекции у человека. Факт развития CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup> Т-лимфоциты при ВИЧ-инфекции, а также конкретизирует современную гипотезу активационно-индуцированной гибели CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей.

Результаты, полученные в ходе исследований, могут быть включены в учебные курсы «иммунология», «клиническая иммунология» для студентов биологических и медицинских высших учебных заведений.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе, а также в научно-исследовательской работе кафедры иммунологии и клеточной биологии и научной лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет» г. Ижевск.

О достоверности полученных результатов работы свидетельствует значительный объем исследований с применением высокотехнологичных современных иммунологических и иммунохимических методов исследования, а также адекватных методов статистической обработки результатов.

Научные положения и выводы, сформулированные Храмовой Т.В., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены и представлены на региональных и всероссийских научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 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.

Анализ проверки диссертации и автореферата Храмовой Т.В. с помощью онлайн-сервиса проверки текста на уникальность «<https://www.antiplagiat.ru>» показал, что в тексте диссертации и автореферате имеются совпадения с данными литературы. Совпадения являются корректными и имеют ссылки на источники заимствования и авторов.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласие ведущей организации имеется.

**В качестве официальных оппонентов предлагаются:**

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

**Носик Марина Николаевна** - кандидат биологических наук (03.02.02 – вирусология) Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория биологии лентивирусов, заведующая лабораторией.

Согласие оппонентов имеется.

**Заключение:** комиссия Диссертационного Совета Д 208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора рекомендует принять к защите кандидатскую диссертацию Храмовой Татьяны Владимировны на тему: «Механизм развития CD4<sup>+</sup>-лимфоцитопении у крыс, вызванной иммунизацией gp120 гликопротеином ВИЧ» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение подготовили члены Диссертационного Совета:

**Председатель:**

главный научный сотрудник, руководитель  
лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор медицинских наук, профессор

Бляхер М.С.

**Члены комиссии:**

заведующая лабораторией клинической иммунологии  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
доктор медицинских наук

Кречетова Л.В.

заместитель генерального директора  
ЗАО «Иммуно-Гем»  
доктор биологических наук, профессор

Лютов А.Г.

ведущий научный сотрудник, руководитель  
лаборатории иммунобиологических препаратов  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
кандидат медицинских наук

Новикова Л.И.