

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Горюнова К.В. «Молекулярные механизмы регуляторного действия мезенхимных стромальных клеток на Т-лимфоциты человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Рецензируемая работа посвящена научной проблеме, имеющей несомненную значимость не только для клеточной биологии, но и для клинической медицины, так как нарушение контроля над процессом воспаления является основным патогенетическим механизмом многих аутоиммунных заболеваний (рассеянного склероза, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита и других). Эффективные методы борьбы с данными заболеваниями в настоящее время отсутствуют, и обнаружение у мезенхимных стромальных клеток (МСК) иммуномодулирующих свойств открывает перспективу разработки альтернативных подходов к их лечению. Автором проведен анализ молекулярных механизмов взаимодействия МСК и Т-лимфоцитов, регулирующего активность иммунных клеток. Несмотря на то, что подобные исследования достаточно активно ведутся как в России, так и за рубежом, полученные результаты зачастую противоречивы, из-за чего общая картина процесса до сих пор остается во многом неясной. Очевидно, что понимание механизмов, лежащих в основе регуляторного действия МСК на Т-клетки, может сыграть ключевую роль в борьбе не только с аутоиммунными заболеваниями, но также и с не менее опасными для организма иммунодефицитами, вызванными химиотерапией или другими причинами. Поэтому выбранное автором направление исследований, несомненно, актуально, особенно с учетом того, что не все клинические испытания МСК подтверждают их высокую эффективность.

Научная новизна работы заключается в обнаружении роли молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 в контактном взаимодействии МСК и Т-лимфоцитов человека. При этом установлено, что именно ICAM-1 на поверхности МСК опосредует их иммуносупрессивный эффект, связанный со снижением на CD4<sup>+</sup> лимфоцитах поверхностного уровня CD25, то есть  $\alpha$ -субъединицы рецептора интерлейкина-2 – фактора, который, как известно, необходим для пролиферации и выживания Т-клеток. Автором впервые показано, что блокирование ICAM-1 на поверхности МСК специфическими антителами не влияет на синтез и ферментативную активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), превращающей триптофан в кинуренин, чьи производные способны оказывать токсическое действие на лимфоциты. Получены оригинальные данные, свидетельствующие об

индукции синтеза IDO на уровне мРНК и белка в МСК при взаимодействии с активированными Т-клетками. При этом, в отличие от аналогичных работ других исследователей, эффект наблюдался без дополнительного внесения в систему *in vitro* интерферона- $\gamma$ . Кроме того, в работе впервые была продемонстрирована роль ICAM-1 не только в иммуносупрессорном эффекте МСК, но и в поддержании выживания интактных Т-клеток в отсутствие стимулирующего микроокружения, и установлено, что результатом взаимодействия с МСК является увеличение уровня CD25 и ICAM-1 на поверхности интактных Т-лимфоцитов.

Научно-практическая значимость работы определяется получением новых данных, подтверждающих гипотезу о независимом действии контактных и бесконтактных механизмов взаимодействия между МСК и лимфоцитами, а также установлением участия ICAM-1 в контактном регуляторном влиянии МСК на Т-лимфоциты, что делает эту молекулу новой возможной терапевтической мишенью для лечения аутоиммунных заболеваний.

Для решения поставленных задач был применен широкий комплекс методов исследования: биохимические и культуральные методы, полимеразная цепная реакция в реальном времени, проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ, флуоресцентная микроскопия. В соответствии с поставленными задачами автор разработал адекватную модель для изучения взаимодействия МСК и Т-клеток *in vitro*, провел необходимое количество экспериментов, грамотный статистический анализ данных и критическую оценку полученных результатов.

Основные результаты и выводы диссертационной работы отражены в 9 печатных работах, из них 3 – в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Автореферат хорошо оформлен и иллюстрирован. Принципиальных замечаний не имею.

### **Заключение**

Судя по автореферату, диссертация К.В. Горюнова «Молекулярные механизмы регуляторного действия мезенхимных стромальных клеток на Т-лимфоциты человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – установлены молекулярные механизмы иммунорегулирующего влияния мезенхимных стромальных клеток жировой ткани человека на лимфоциты (CD4 Т-хелперы) в культурах *in vitro*.



Диссертационная работа К.В. Горюнова по актуальности темы, новизне, теоретической и практической значимости результатов, высокому методическому уровню выполненного исследования, доказанности выводов и положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям пп. 9 - 14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

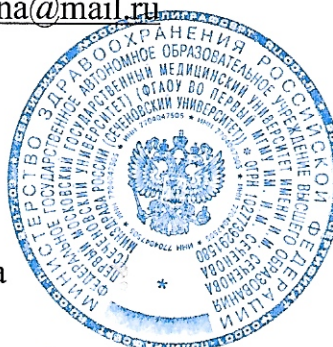
Старший преподаватель  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский университет)  
доктор биологических наук по специальности  
03.03.04 - клеточная биология,  
цитология, гистология

Паюшина О.В.

*04 марта 2020*

103009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10  
Тел.: 8-926-505-84-27, e-mail: [payushina@mail.ru](mailto:payushina@mail.ru)

подпись Паюшиной О.В. заверяю  
ученый секретарь ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



*Воскресенская* профессор, д.м.н.: Воскресенская О.Н.