

Заключение диссертационного совета МГУ.015.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 1 марта 2024 г. № 43

О присуждении Гоголевой Виолетте Сергеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Нейроиммунные и гомеостатические функции лимфотоксина альфа» по специальности 3.2.7 – «Иммунология» (биологические науки) принята к защите диссертационным советом 17.01.2024 г., протокол № 42.

Соискатель Гоголева Виолетта Сергеевна 1995 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила магистратуру биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, в 2023 году соискатель окончила аспирантуру ФГБУН Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук.

Соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор, академик РАН Недоспасов Сергей Артурович, главный научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук; профессор кафедры иммунологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова; заведующий отделом молекулярной иммунологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Демидов Олег Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной медицины Института цитологии РАН, ведущий научный сотрудник INSERM UMR1231 Университета Бургундии и Института здоровья и медицинских исследований INSERM;

Гривенников Игорь Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной нейрогенетики и врожденного иммунитета Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»;

Ломакин Яков Анатольевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биокатализа ФГБУ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова» Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ, из них 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности (в скобках приведен объем публикации в условных печатных листах и вклад автора в условных печатных листах):

1. **Гоголева В.С.**, Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммунобиология лимфотоксина: роль в мышинной модели рассеянного склероза. // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, №4. – С. 437-442. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0.123 (0.93/0.74).
2. **Gogoleva V.S.**, Kuprash D.V., Grivennikov S.I., Tumanov A.V., Kruglov A.A., Nedospasov S.A. LT α , TNF, and ILC3 in Peyer's Patch Organogenesis // Cells. – 2022. Vol. 11. – P. 1970. Импакт-фактор WoS (JIF) = 7.666 (1.27/0.76).
3. **Gogoleva V.S.**, Atretkhany K.N., Dygay A.P., Yurakova T.R., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Current Perspectives on the Role of TNF in Hematopoiesis Using Mice With Humanization of TNF/LT System // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 661900. Импакт-фактор WoS (JIF) = 8.786 (1.62/1.1).

4. Atretkhany K.N., **Gogoleva V.S.**, Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Distinct modes of TNF signaling through its two receptors in health and disease // Journal of Leukocyte Biology. – 2020. – Vol. 107. – P. 893-905. Импакт-фактор WoS (JIF) = 6.011 (1.5/0.5).
5. **Гоголева В.С.**, Атретханы К.-С.Н., Друцкая М.С., Муфазалов И.А., Круглов А.А., Недоспасов С.А. Цитокины как медиаторы нейровоспаления в экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. // Биохимия. – 2018. – Т. 83, №9. – С. 1368 – 1384. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 2.133 (1.96/1.25).

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в области молекулярной иммунологии и наличием публикаций в этой сфере исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований показано, что полное генетическое удаление *Lta* влияет на поддержание гомеостаза лимфоцитов врожденного иммунитета типа 3 (ILC3) в тонком кишечнике взрослого организма и на дифференцировку миелоидных клеток в моноциты *in vitro*, что, по-видимому, опосредовано TNF-подобной функцией растворимого лимфотоксина. Было установлено, что в патогенезе ЕАЕ защитную роль выполняют молекулярные формы лимфотоксина α из ILC3, тогда как их экспрессия Т-клетками, наоборот, усугубляет клинические симптомы заболевания. Впервые показано, что молекулярные формы лимфотоксина α , продуцируемые В-клетками, играют ключевую роль в патогенезе модели ЕАЕ, опосредованной аутоантителами.

Представленные результаты комплексного исследования имеют важное значение как для фундаментальной иммунологии и понимания молекулярных механизмов регуляции цитокинов суперсемейства TNF, так

и для возможного объяснения неэффективности блокаторов сигнальных путей, опосредованных лимфотоксином, в клинических испытаниях. Результаты настоящего исследования можно применять в прогнозировании возможных побочных эффектов при применении этанерцепта, блокатора TNF/LT α , в терапии аутоиммунных заболеваний. Полученные данные о вкладе молекулярных форм лимфотоксина α , продуцируемых разными типами иммунных клеток в патогенез ЕАЕ, в значительной степени расширяют понимание молекулярных механизмов патологии нейровоспаления в контексте ЕАЕ. Более того, результаты работы являются предпосылкой к рассмотрению фармакологической блокировки молекулярных форм лимфотоксина α , производимых Т-клетками, в качестве подхода для избирательного таргетирования этого цитокина в контексте аутоиммунных заболеваний.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Лимфотоксин α важен для поддержания гомеостаза популяции лимфоцитов врожденного иммунитета типа 3 (ILC3) в тонком кишечнике и для дифференцировки миелоидных клеток в моноциты *in vitro*.

2. Полная генетическая и фармакологическая инактивация лимфотоксина α не влияет на чувствительность мышей к экспериментальному аутоиммунному энцефаломиелиту.

3. Отдельные функции молекулярных форм лимфотоксина α в модели нейровоспаления могут быть отнесены к конкретным клеткам-продуцентам и различаются по локализации, а также по стадии заболевания.

На заседании 1 марта 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Гоголевой В.С. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.2.7 –

«Иммунология», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 18, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председательствующий – заместитель
председателя диссертационного совета

Н.Б.Гусев

Ученый секретарь
диссертационного совета

Д.Б.Киселевский

01.03.2024 г.