

**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук Гоголевой Виолетты Сергеевны**  
**на тему: «Нейроиммунные и гомеостатические функции лимфотоксина**  
**альфа»**  
**по специальности 3.2.7. «Иммунология»**

Диссертационная работа В.С. Гоголевой посвящена изучению физиологических и нейроиммунных функций молекулярных форм лимфотоксина в мышцах, в том числе с полным удалением генов, кодирующих лимфотоксин  $\alpha$ , TNF или TNFR1, а также с тканеспецифичным удалением гена, кодирующего лимфотоксин  $\alpha$ , в ILC3 (ROR $\gamma$ t+), Т-клетках (CD4+) и В-клетках (CD19+).

Аутоиммунные заболевания, включая рассеянный склероз, характеризуются нарушением иммунного ответа, который ведет к воспалению и повреждению тканей. Лимфотоксин альфа (LT- $\alpha$ ) - многофункциональный цитокин, который регулирует несколько аспектов иммунного ответа, клеточный апоптоз и дифференцировку тканей. Ранние исследования генно-модифицированных мышцей показали, что LT- $\alpha$  играет роль в формировании вторичных лимфоидных органов, включая лимфоузлы и Пейеровы бляшки. Однако, точная роль LT- $\alpha$  в развитии аутоиммунных заболеваний остается недостаточно понятной. Кроме того, LT- $\alpha$  может присутствовать в растворимой и мембраносвязанной формах, каждая из которых имеет свои биологические функции.

В первой части представленной работы была исследована роль лимфотоксина альфа (LT- $\alpha$ ) в двух основных процессах: гомеостазе кишечника и дифференцировке миелоидных клеток. Следует отметить, что роль сигнальных путей, опосредованных лимфотоксином, в этих процессах была относительно недавно выявлена. В результате этого исследования впервые было показано, что в нормальных условиях LT- $\alpha$  участвует в поддержании гомеостаза лимфоцитов врожденного иммунитета типа 3 (ILC3) в собственной пластинке тонкого кишечника и в дифференцировке миелоидных клеток в моноциты *in vitro*.

Во второй части работы рассматривается роль молекулярных форм лимфотоксина  $\alpha$  в экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ). Было определено, что генетическое или фармакологическое инактивация LT- $\alpha$  не влияет на чувствительность мышцей к MOG35-55-зависимому ЕАЕ. Кроме того, было обнаружено, что у мышцей с удалением LT- $\alpha$  из ILC3 клеток наблюдается тяжелое течение ЕАЕ с интенсивной демиелинизацией, инфильтрацией моноцитов, дифференцирующихся в дендритные клетки, а также IFN $\gamma$ - и GM-CSF продуцирующих Т-клеток в ЦНС. На фоне генетической инактивации LT- $\alpha$  в Т-клетках выявлены нарушения продукции цитокинов антиген-специфичными Т-клетками во вторичных лимфоидных органах на раннем этапе развития экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита. В последней части работы показано, что молекулярные формы лимфотоксина  $\alpha$ , продуцируемые В-клетками, выполняют патогенетическую роль только в модели rhMOG1-125-индуцированного ЕАЕ.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием цитофлуориметрического и гистологического анализа выделенных клеток и

тканей мышей, а также с помощью мультиплексного анализа цитокинов и поляризации Т-клеток *in vitro*. Автореферат полностью отражает основные положения исследования. Принципиальных замечаний к работе нет. Хочется лишь отметить тщательный экспериментальный дизайн исследований, позволивший получить статистически достоверные данные при ограниченном наборе экспериментальных повторов.

Диссертационная работа В. С. Гоголевой открывает новые перспективы в понимании роли лимфотоксинов в аутоиммунных заболеваниях, подчеркивая сложные и контекстно-зависимые функции. Полученные результаты вносят вклад в наше понимание патогенеза экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) и указывают на новые пути разработки целенаправленных терапий аутоиммунных заболеваний. Исследование подчеркивает важность изучения клеточных источников и функционального разнообразия лимфотоксинов в различных контекстах заболевания для лучшего понимания их ролей в аутоиммунных процессах.

Работа В. С. Гоголевой полностью соответствует требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 – «Иммунология».

Старший научный сотрудник  
Лаборатории функциональной геномики  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института общей генетики им. Н.И. Вавилова  
Российской академии наук  
Кандидат химических наук (специальность 02.00.15 – «Катализ»),

26.02.2024 г

/Л.Г. Малошенок/

Адрес организации: 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3

Телефон:

E-mail: