

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Намакановой Ольги Александровны на тему «Роль TNF и IL-6 в патогенезе аллергического воспаления и фиброза лёгких у мышей», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 — Иммунология

Диссертационная работа О. А. Намакановой посвящена изучению вклада двух ключевых провоспалительных цитокинов — TNF и IL-6 — в патогенез аллергического воспаления и фиброза лёгких. Бронхиальная астма остаётся одним из наиболее распространённых хронических заболеваний дыхательных путей, причём её тяжёлые нейтрофильные и смешанные формы плохо поддаются стандартной терапии кортикостероидами и не отвечают на доступные препараты моноклональных антител к Th2-цитокинам. Гипотеза о синергическом эффекте одновременной блокировки TNF и IL-6, проверяемая автором, имеет очевидное прикладное значение для разработки новых препаратов, в том числе биспецифических антител, и непосредственно перекликается с приоритетами отечественной биотехнологической отрасли.

В рамках работы автором решён комплекс взаимосвязанных задач. На модели острой HDM-индуцированной аллергической астмы у мышей BALB/c показано, что комбинированная фармакологическая блокировка TNF и IL-6 (с использованием антитела MP5-20F3 и клинически применимого блокатора этанерцепта) подавляет как Th2-ассоциированную эозинофилию, так и Th1-/Th17-опосредованную нейтрофилию. Особенно ценным представляется наблюдение того, что монотерапия анти-TNF приводит к компенсаторной экспансии Th17-клеток в лёгких, а добавление анти-IL-6 этот эффект устраняет — это даёт чёткое механистическое обоснование комбинированной стратегии и иллюстрирует ограничения монотерапии одним цитокином при смешанном типе воспаления.

На модели тяжёлой HDM-индуцированной астмы продемонстрировано, что комбинированная блокировка эффективнее монотерапий снижает инфильтрацию воспалительных клеток, гиперплазию бокаловидных клеток и экспрессию профибротического гена Tgfb1. Отдельный блок работы посвящён оптимизации модели LPS-индуцированного фиброза при однократном ингаляционном введении: через 5 недель в БАЛ сохраняется повышенная продукция IL-6 (но не TNF), повышается экспрессия генов Tgfb1, Colla1, Acta2, П13 и накапливается коллаген. На этой модели с использованием мышей с генетической инактивацией IL-6 и TNF установлено разделение ролей: TNF преимущественно опосредует острую фазу воспаления, а IL-6 — фибропролиферативную стадию и регуляцию механики дыхания. На оригинальной линии мышей со сверхэкспрессией hIL-6 в CD4⁺ клетках показано, что хронически повышенная продукция IL-6 сама по себе достаточна для развития системного воспаления, инфильтрации лёгких и снижения общей эластичности дыхательной системы.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Впервые на релевантной модели аллергической астмы продемонстрирована эффективность комбинированной блокировки TNF и IL-6 в подавлении смешанного типа воспаления, разделены вклады этих цитокинов в острую и хроническую фазы повреждения лёгочной ткани, а также установлена ключевая роль избыточной продукции IL-6 в патологическом ремоделировании лёгких в отсутствие внешнего триггера.

Практическая значимость работы представляется особенно весомой. Полученные данные обосновывают целесообразность разработки комбинированных терапевтических подходов, направленных одновременно на TNF и IL-6, для лечения тяжёлой нейтрофильной и смешанной астмы, резистентной к стандартной терапии. Результаты создают рациональную научную базу для разработки биспецифических антител или комбинированных схем на основе анти-TNF и анти-IL-6 препаратов. Использование клинически применимого этанерцепта в качестве одного из инструментов нейтрализации TNF дополнительно повышает трансляционную ценность работы.

Достоверность результатов обеспечена корректным выбором моделей, использованием комплекса современных методов (проточная цитофлуориметрия, гистологический анализ, мультиплексный цитокиновый анализ, анализ экспрессии генов, оценка механики дыхания на FlexiVent SCIREQ), воспроизведением ключевых результатов в двух и более независимых экспериментах и адекватной статистической обработкой. Основные положения работы опубликованы в 5 рецензируемых статьях и апробированы на ряде российских и международных конференций.

В ходе ознакомления с авторефератом возникло два вопроса, которые хотелось бы обсудить:

1. В работе использован классический инструментарий нейтрализующих антител (MP5-20F3 для IL-6, XT3.11 для TNF, этанерцепт). Автор не комментирует, в какой степени полученные эффекты могут зависеть от способа блокировки IL-6: нейтрализация лиганда (как в данной работе) и блокада рецептора IL-6R могут приводить к различным биологическим эффектам, особенно в контексте trans-signaling через IL-6R. Обсуждение этого аспекта с учётом перспективы трансляции результатов в клинику было бы весьма полезным.

2. В работе использованы разные генетические фоны мышей: BALB/c — для HDM-индуцированной астмы, C57BL/6 (включая линии с инактивацией IL-6 и TNF и трансгенную hIL-6 tg линию) — для LPS-индуцированного фиброза и модели сверхэкспрессии. Такой выбор обоснован, однако различия в исходном иммунном профиле этих линий могут влиять на сопоставление результатов между разделами работы. Хотелось бы услышать комментарий автора о том, насколько выводы, сделанные в HDM-модели на BALB/c, переносимы на C57BL/6, и проводилась ли (или планируется) валидация ключевых наблюдений по комбинированной блокировке TNF/IL-6 на едином генетическом фоне.

Автореферат хорошо структурирован, изложен ясным научным языком и корректно отражает основное содержание диссертационной работы. Выводы обоснованы и логично следуют из представленных экспериментальных данных. Указанные вопросы носят дискуссионный характер, не являются замечаниями по существу выполненной работы и не снижают её общей высокой оценки.

Диссертационная работа Намакановой Ольги Александровны «Роль TNF и IL-6 в патогенезе аллергического воспаления и фиброза лёгких у мышей» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, степени достоверности результатов и их теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, О. А. Намаканова, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 — Иммунология.

Яковлев Павел Андреевич

кандидат физико-математических наук (специальность 1.5.3 — Молекулярная биология),

заместитель генерального директора по ранней разработке и исследованиям

АО «БИОКАД»

Адрес организации: 198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

Тел.: +7 (812) 380-49-33

E-mail: yakovlev@biocad.ru

04 мая 2026 г.

Даю согласие на обработку моих персональных данных диссертационным советом МГУ.015.1 Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

_____ / П. А. Яковлев /

Подпись П. А. Яковлева заверяю:

Директор департамента

управления персоналом АО «БИОКАД»

_____ / А. А. Герелес /