

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Линге Ирины Андреевны
«Роль нейтрофилов и В-лимфоцитов в иммунном ответе на
микобактерии у мышей с различной генетически обусловленной
чувствительностью к инфекции» на соискание учёной степени доктора
биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология»

Диссертационная работа И.А. Линге посвящена исследованию актуальной проблемы медицинской иммунологии – определению молекулярных и клеточных механизмов иммунного ответа на микобактериальную инфекцию, дисрегуляция которых приводит к развитию туберкулезного процесса. Долгое время считалось, что активированные макрофаги и продуцирующие гамма-интерферон CD4⁺ Т-клетки ответственны за нейтрализацию *M. tuberculosis* в легочной ткани. Участие других компонентов иммунной системы долгое время оставалось неясным или дискуссионным, что в значительной мере тормозило комплексное и всесторонне решение проблемы молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа при туберкулезе. В диссертации впервые раскрывается системообразующая роль дифференцированных нейтрофилов и специализированных В-клеток в координированном ответе иммунной системы на микобактериальное заражение организма. Автором теоретически обосновано и экспериментально доказано, что нейтрофилы, мигрирующие к очагу инфекции в легких, являются одним из ключевых патогенетических факторов развития туберкулезного процесса при инфицировании *M. tuberculosis*. Установлено, что формирование мигрирующими В-лимфоцитами новых фолликулов в зараженной легочной ткани определяет адекватный уровень воспалительных реакций и развитие эффективного иммунного ответа как при противотуберкулезной вакцинации, так и при экспериментальном заражении лабораторных животных высоко вирулентным штаммом микобактерии. Диссертационную работу И.А. Линге выгодно отличает использование расширенного ряда микобактерий,

включающего *M. tuberculosis* H37Rv, *M. avium* 724 и вакцинный штамм DCG, для сравнительного анализа особенностей иммунного ответа и патофизиологических процессов при экспериментальном заражении мышей возбудителями, отличающимися по вирулентным свойствам. Высокой результативности диссертационной работы в большой степени способствовала продуманная стратегия и выверенная методологическая база исследования, предусматривающая проведение экспериментальных заражений уникальной серии инбредных, конгенных и трансгенных линий мышей, основные из которых резко отличаются по восприимчивости к туберкулезной инфекции.

Несомненная научная новизна результатов исследования, проведенного И.А. Линге, подтверждена представленными в автореферате публикациями автора и состоит в получении крупного массива новых экспериментальных данных о вовлеченности нейтрофилов и В-лимфоцитов в развитие реакции иммунной системы на микобактериальную инфекцию. Совокупность полученных данных позволила автору сформулировать обоснованную теоретическую концепцию об особенностях функциональной роли обеих популяций в иммунном ответе на патоген в зависимости от «генетического контроля восприимчивости к инфекции и вирулентности возбудителя».

Полученные результаты диссертационного исследования имеют высокую научно-практическую значимость для современной фтизиатрии, поскольку предоставляют основу для разработки эффективных средств иммунодиагностики, анти-нейтрофильной вспомогательной терапии и развитию новых подходов к лечению и профилактике туберкулеза.

В целом, работа И.А. Линге выполнена на высоком методическом и теоретическом уровне, положения, выносимые на защиту, и основные выводы сформулированы корректно и полностью обоснованы полученными экспериментальными результатами.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, оформлен в полном соответствии с установленными требованиями.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Судя по автореферату диссертация Линге Ирины Андреевны «Роль нейтрофилов и В-лимфоцитов в иммунном ответе на микобактерии у мышей с различной генетически обусловленной чувствительностью к инфекции» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии: доказано, что элиминация *in vivo* нейтрофилов на ранних стадиях заражения способствует снижению поражения легочной ткани и увеличению продолжительности жизни чувствительной к туберкулезной инфекции линии мышей; установлено, что патогенная роль нейтрофилов при туберкулезе реализуется, в том числе, через механизм специфической секреции тимидина; охарактеризована различная динамика миграции и фолликулообразования легочных В-лимфоцитов у резистентной и чувствительной линий мышей при заражении отличающимися по вирулентности видами/штаммами микобактерий; установлен ряд генетических факторов, определяющих повышенную восприимчивость к инфекции и особенности иммунного ответа чувствительных к *M. tuberculosis* линий мышей; показаны значимые различия в спектре секретируемых цитокинов, экспрессии МАГ, изотипного состава продуцируемых антител и репертуаров IGH легочных В-лимфоцитов при экспериментальном заражении туберкулезом резистентной и чувствительной линий мышей.

Таким образом, диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 в ред. от 16 октября 2024 г.) а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник, зав. лабораторией сравнительной и функциональной геномики ФГБУН Государственный Научный Центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН)

ЛЕБЕДЕВ Юрий Борисович

20.05.2025г.

Контактные данные:

тел.: +7(495)330-42-88, e-mail: lebedev_yb@ibch.ru

117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
ФГБУН ГНЦ ИБХ РАН

тел.: +7 (495) 335-01-00, e-mail: office@ibch.ru

«Подпись Ю. Б. Лебедева заверяю»

Ученый секретарь ГНЦ ИБХ РАН,
доктор физико-математических наук,
профессор



ОЛЕЙНИКОВ Владимир Александрович