

Отзыв на автореферат диссертационной работы
Блиновой Варвары Глебовны
«Пролиферативная и супрессорная активность регуляторных Т-клеток человека
с селективной экспрессией сплайс-вариантов FoxP3»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.4. - Биохимия.

Диссертационная работа Блиновой Варвары Глебовны посвящена актуальной теме – исследованию механизмов, определяющих функционирование регуляторных Т-клеток человека (Трег). Последние играют ведущую роль в регуляции иммунного ответа, например, появляется все больше доказательств того, что дисфункция этих клеток характерна для ряда аутоиммунных заболеваний. Учитывая полученные в работе данные о влиянии дифференциальной экспрессии индивидуальных сплайс-вариантов транскрипционного фактора FoxP3 на пролиферативную и супрессорную активность Трег, есть основания полагать, что они не только расширят представления о реализации функций Трег и патогенезе аутоиммунных заболеваний, но и вероятно позволят ответить на важный для практической иммунологии вопрос: почему у пациентов с аутоиммунными заболеваниями снижается количество Трег в периферической крови и нарушается их супрессорная активность?

Научная новизна представленных в диссертации результатов заключается в том, что впервые проведен анализ профилей экспрессии сплайс-вариантов FoxP3 в Трег, которые были выделены из периферической крови, полученной от пациентов с рассеянным склерозом, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Шегрена, а также от здоровых доноров. Такого рода профилирование, включающее определение уровней мРНК каждого из четырех сплайс-вариантов в Трег, было выполнено впервые. При этом было показано, что в Трег, полученных от групп пациентов, наблюдается увеличение экспрессии сплайс-вариантов с делециями экзонов, в то время как экспрессия полноразмерного сплайс-варианта FoxP3, содержащего все экзоны, была понижена по сравнению с Трег, полученных из крови здоровых доноров. Впервые разработан подход, позволяющий индуцировать в Трег экспрессию определенных сплайс-вариантов FoxP3 с помощью пары 36-членных переключающих сплайсинг олигонуклеотидов. Определение супрессорной, пролиферативной активности и иммунофенотипа Трег с экспрессией индивидуальных сплайс-вариантов FoxP3 позволило заключить, что наилучшей активностью обладают клетки с полноразмерным сплайс-вариантом, в то время как делеция экзонов была ассоциирована с понижением способности к пролиферации и супрессии. Важным преимуществом диссертационной работы является эффективное применение описанного выше подхода для индукции содержащего все экзоны, полноразмерного сплайс-варианта FoxP3 как в Трег у здоровых доноров, так и в Трег у пациентов с аутоиммунным заболеванием. Таким образом, удалось повысить пролиферативную и супрессорную активность аутологичных Трег с уже имеющимися «отклонениями» процесса альтернативного сплайсинга FoxP3. В связи с этим, разработанный подход по модуляции альтернативного сплайсинга пре-мРНК FoxP3 при дальнейшем развитии может служить основой для разработки клеточного продукта на основе Трег.

Результаты исследования находятся в полном соответствии со сформулированными задачами и позволили достичь цель работы. Подробное описание использованных в работе экспериментальных методов позволяет воспроизвести результаты, делая работу прозрачной. С учетом репрезентативности числа пациентов в группах и в группе здоровых доноров, а также

корректной статистической обработкой полученных данных не возникает сомнений в достоверности полученных результатов. Выводы обоснованы достаточным количеством экспериментальных данных и их адекватной интерпретацией. В целом рассматриваемая работа представляет собой завершенное и качественное научное исследование.

Автореферат диссертации Блиновой В.Г. написан грамотным научным языком и в полной мере дает представление о содержании и качестве диссертационной работы. Результаты, представленные в шести рецензируемых высокорейтинговых журналах, подтверждают квалификацию автора.

При ознакомлении с авторефератом возникло два замечания. 1. Было бы целесообразно указать причину того, что определение активности клеток осуществляли в течение четырех дней после трансфекции олигонуклеотидами, переключаящими сплайсинг, но не на более поздних сроках. 2. С учетом возможности возникновения побочных эффектов, не связанных с целевым геном, при использовании переключающих сплайсинг олигонуклеотидов, было бы полезно оценить их специфичность в доза-зависимых экспериментах на молекулярном и на функциональном уровнях.

Указанные замечания не умаляют значимость и общую высокую оценку данной работы.

По итогам анализа автореферата можно заключить, что диссертационное исследование Блиновой Варвары Глебовны «Проллиферативная и супрессорная активность регуляторных T-клеток человека с селективной экспрессией сплайс-вариантов FoxP3» представляет собой завершенное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. с последующими изменениями). Автор диссертации, Блинова Варвара Глебовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Отзыв подготовил:

Соколов Алексей Викторович, 27 января 2026 г. 

Доктор биологических наук (по специальности 1.5.4. – Биохимия), профессор РАН, Заведующий лабораторией анализа межмолекулярных взаимодействий Отдел молекулярной биологии, генетики и фундаментальной медицины, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»)

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, дом 12, литера Д,

Телефон: +7(911)-967-05-94, e-mail: biochemsokolov@gmail.com

Подпись _____



заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «ИЭМ»,

кандидат медицинских наук, доцент, Углева Е.М.

