

Заключение диссертационного совета МГУ.03.12
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 22 декабря 2021 г. № 32

О присуждении Губернаторовой Екатерине Олеговне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Интерлейкин-6 в иммунитете слизистых оболочек» по специальности 03.03.03–«Иммунология» принята к защите диссертационным советом 17 ноября 2021 г., протокол №31.

Соискатель Губернаторова Екатерина Олеговна, 1994 года рождения. В 2017 году соискатель окончила биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, в 2021 году соискатель окончила аспирантуру биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Соискатель работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН».

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН».

Научные руководители:

доктор биологических наук, профессор, академик РАН Недоспасов Сергей Артурович, главный научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН»;

кандидат биологических наук Туманов Алексей Валерьевич, заведующий лабораторией Техасского Университета в Сан-Антонио, США.

Официальные оппоненты:

Атауллаханов Равшан Иноятович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунной биотехнологии Государственного научного центра "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства;

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

Шевченко Марина Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных взаимодействий Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 31 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации 11 работ, из них 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

1. Gubernatorova E.O., Namakanova O.A., Gorshkova E.A., Medvedovskaya A.D., Nedospasov S.A., Drutskaya M.S. Novel Anti-Cytokine Strategies for Prevention and Treatment of Respiratory Allergic Diseases // *Frontiers in immunology*. 2021. Т. 12. С. 601842. Импакт фактор WoS = 7.624.
2. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2020. Т. 53. С. 13-24. Импакт фактор WoS = 8.518.
3. Gubernatorova E.O., Namakanova O.A., Tumanov A.V., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Mouse models of severe asthma for evaluation of therapeutic cytokine targeting // *Immunology letters*. 2019. Т. 207. С. 73-83. Импакт фактор WoS = 3.54.
4. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Namakanova O.A., Zvartsev R.V., Hidalgo J., Drutskaya M.S., Tumanov A.V., Nedospasov S.A. Non-redundant functions of IL-6 produced by macrophages and dendritic cells in allergic airway inflammation // *Frontiers in immunology*. 2018. Т. 9. С. 2718. Импакт фактор WoS = 7.624.

5. Друцкая М. С., Гоголева В. С., Атретханы К.-С. Н., Губернаторова Е. О., Зварцев Р.В., Носенко М. А., Недоспасов С.А. Провоспалительные и иммунорегуляторные функции интерлейкина-6, выявленные с помощью технологий обратной генетики // Молекулярная биология. 2018. Т. 52. № 6. С. 963-974. Импакт фактор WoS = 1.266.

На диссертацию и автореферат поступило два дополнительных отзыва, оба положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в области иммунитета слизистых оболочек 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 получены новые результаты, необходимые для понимания функций IL-6 в воспалительных и раковых заболеваниях слизистых оболочек.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований с использованием модельных организмов получены новые результаты, необходимые для понимания функций IL-6 в воспалительных и опухолевых заболеваниях слизистых оболочек организмы.

Исследуя роль IL-6 в патологических процессах, Е.О. Губернаторова установила, что при индукции экспериментальной аллергической астмы в бронхоальвеолярной жидкости у мышей значительно возрастает концентрация IL-6, а в ткани легкого повышается содержание клеток, синтезирующих этот цитокин. С использованием мышей, дефицитных по гену *Il6*, диссертант установила, что удаление IL-6 снижает как эозинофилию, так и нейтрофилию при астме, что свидетельствует о провоспалительном действии данного цитокина в контексте аллергической астмы. Полученные в диссертации данные, несомненно, доказывают важное участие IL-6 в патогенезе аллергического

воспаления дыхательных путей при индукции аллергеном пылевого клеща. При этом Е.О. Губернаторова впервые установила природу клеток, являющихся источником IL-6 в ткани слизистой дыхательных путей при индукции аллергического воспаления. Так, диссертант показала, что при индукции астмы экстрактом пылевого клеща основными продуцентами IL-6 являются миелоидные клетки.

Чтобы выяснить роль IL-6, производимого миелоидными клетками, в патогенезе аллергической астмы, автор провела эксперименты с мышами с тканеспецифичными нокаутами IL-6 в дендритных клетках (CD11c+) и макрофагах (Mlys+). В диссертационной работе впервые было установлено, что IL-6 из различных миелоидных клеток по-разному модулирует иммунный ответ при астме, что подтверждает важность определения источника цитокина в каждом конкретном случае. Так, IL-6 из макрофагов способствует развитию Th2-опосредованной эозинофилии, в то время как IL-6 из дендритных клеток отвечает за формирование ROR γ t+ Th17-опосредованной нейтрофилии легких в ответ на иммунизацию аллергеном.

В основу второй части работы легло предположение о важности IL-6 из CD11c+ дендритных клеток для индукции ROR γ t+ клеток в слизистой кишечника. Диссертант исследовала роль IL-6 и связанного с ним привлечения Th17 клеток в модели колоректального рака, сопряженного с индукцией хронического воспаления кишечника. С использованием мышей с дефицитом IL-6 из CD11c+ дендритных клеток было установлено, что IL-6 из дендритных клеток способствует росту опухолевой нагрузки, поскольку дефицит цитокина именно из этого клеточного источника приводил к снижению числа развиваемых опухолей. Было впервые показано, что в контексте колоректального рака дендритные клетки могут являться источником IL-6, необходимым для дифференцировки клеток, сдерживающих противораковый иммунный ответ, поскольку при дефиците цитокина из данного клеточного источника значительно сокращалось число ROR γ t+ клеток, инфильтрирующих опухоли кишечника. Это наблюдение автора может объяснять

противоопухолевое действие зависящих от микробиоты регуляторных Т-клеток, а также представляет интерес для дальнейших фундаментальных исследований. С другой стороны, выявление клеточных источников IL-6, вовлеченных в патогенез заболеваний слизистых, имеет первостепенное прикладное значение, поскольку тканеспецифичная блокировка этого цитокина позволит расширить возможности антицитокиновой терапии и снизить число побочных эффектов, проявляемых при системной блокировке IL-6.

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. IL-6 выполняет патогенную роль в мышинной модели острой аллергической астмы, индуцированной экстрактом пылевого клеща (HDM).
2. IL-6, производимый макрофагами, стимулирует преимущественно Th2-опосредованный эозинофильный ответ в легких на аллерген, в то время как IL-6 из дендритных клеток способствует инфильтрации нейтрофилов.
3. IL-6 из дендритных клеток, вероятно, необходим для поддержания роста опухолей в кишечнике.

На заседании 22 декабря 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Губернаторовой Е.О. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 03.03.03–«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

22 декабря 2021 г.