

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Михайловой Валентины Анатольевны
«Естественные киллеры: взаимодействие с клетками трофобласта и роль в
патогенезе привычного невынашивания беременности»
на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям
3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология

Физиологическое течение беременности сопровождается модификациями иммунной системы, которые обеспечивают формирование и развитие в организме женщины полу-аллогенного плода. Нарушение функциональных характеристик иммунных клеток может приводить к невынашиванию беременности. В статистике случаев невынашивания беременности около трети составляют повторные выкидыши, триггерными факторами которых могут выступать нарушения взаимодействий клеток плода (трофобласта) и иммунных клеток, присутствующих в матке. Одной из популяций лимфоидных клеток, представленных в материнской части плаценты – децидуальной оболочке, являются естественные киллеры (NK-клетки). В первом триместре беременности особая субпопуляция этих лимфоцитов с фенотипом CD56^{bright} является доминантной клеточной популяцией децидуальной оболочки. Однако, путь формирования пула NK-клеток в матке однозначно не определен, предполагают как возможность миграции NK-клеток из периферической крови, так и дифференцировку этих клеток *in situ*, в матке. Изменения функциональных характеристик NK-клеток, происходящие при физиологическом течении беременности, а также при репродуктивных патологиях, в том числе при ПНБ, неоднозначны. Описана ассоциация повышения количества CD56^{dim} NK-клеток в матке и развития невынашивания. В связи с этим, диссертационная работа Михайловой В.А. «Естественные киллеры: взаимодействие с клетками трофобласта и роль в патогенезе привычного невынашивания беременности» актуальна.

Целью диссертационной работы Михайловой В.А. явилось выявление изменений фенотипических и функциональных характеристик NK-клеток в условиях взаимодействия с клетками трофобласта и оценка роли NK-клеток в патогенезе ПНБ. В диссертационной работе представлены экспериментальные исследования, полученные с использованием перевиваемых клеточных линий, а также с использованием первичного клинического материала (периферической крови, образцов ворсин хориона I и III триместров). Задачи, сформулированные в работе, соответствуют цели и включают оценку влияния цитокинов и растворимых факторов ворсин хориона I и III триместров на экспрессию NK-клетками и клетками трофобласта поверхностных рецепторов, оценку функции адгезии и трансмиграции NK-клеток, их пролиферации в присутствии клеток трофобласта, экспрессию NK-клетками дифференцировочных рецепторов. В работе оценена продукция NK-клетками цитокинов и мембранных микровезикул, содержание в микровезикулах белков, определяющих цитотоксическое воздействие, - гранзима В и перфорины. Михайловой В.А. проведен анализ экспрессии цитотоксических белков, а также их ингибитора серпина В9, в NK-клетках в условиях взаимодействия с клетками

трофобласта. Важным разделом работы является оценка изменений пролиферации, фенотипа и цитотоксической функции НК-клеток периферической крови у пациенток в ПНБ и сравнение этих параметров с соответствующими показателями у здоровых фертильных женщин.

Автореферат диссертационной работы отражает основные разделы работы. Впервые продемонстрировано, что контактное взаимодействие НК-клеток с клетками трофобласта приводит к активации в НК-клетках TGF β -зависимого сигнального пути, вызывает повышение экспрессии НК-клетками фенотипических рецепторов CD56 и CD57, адгезионных рецепторов и стимулирует миграцию НК-клеток. Михайловой В.А. выполнен масштабный анализ фенотипического профиля НК-клеток, позволивший установить, что в результате взаимодействия с клетками трофобласта в НК-клетках происходят изменения экспрессии активационных и ингибиторных рецепторов групп KIR, NCR NKG2, а также наблюдается снижение содержания транскрипционных факторов Eomes, AhR, ROR α , T-bet, что в совокупности можно расценивать как приобретение НК-клетками фенотипа, подобного фенотипу децидуальных НК-клеток. Впервые продемонстрировано, что клетки трофобласта подавляют экспрессию НК-клетками периферической крови пролиферативного маркера Ki-67. На основании полученных результатов автором сформулированы практические рекомендации по оценке механизмов реализации функциональной активности НК-клеток. В диссертационной работе показано снижение экспрессии CD56 НК-клетками периферической крови в случае взаимодействия с клетками трофобласта у пациенток с ПНБ, что можно расценивать как нарушение регуляторной трансформации НК-клеток при этой репродуктивной патологии. Автором впервые экспериментально доказано, что клетки трофобласта вызывают снижение цитотоксической активности НК-клеток, опосредованное снижением содержания гранзимов и перфорина. В диссертационной работе разработана модель для *in vitro* оценки цитотоксической функции НК-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта и даны практические рекомендации по ее использованию.

Достоверность и обоснованность полученных в диссертационной работе данных не вызывает сомнений. Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на многочисленных всероссийских и международных конференциях и конгрессах. По материалам исследования опубликовано 78 работ, из которых 24 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 10 статей - в журналах первого и второго квартиля международных баз WoS и Scopus. Часть результатов диссертационного исследования вошла в учебные пособия для студентов и аспирантов ВУЗов биомедицинских факультетов, а также в руководство для врачей. Результаты работы подкреплены тремя полученными патентами РФ и внедрены в научную и практическую деятельность научных и медицинских учреждений Санкт-Петербурга.

Таким образом, содержание автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Михайловой В. А. на тему «Естественные киллеры: взаимодействие с клетками трофобласта и роль в патогенезе привычного невынашивания

беременности», содержит решение актуальной научной проблемы, заключающейся в установлении степени и значимости взаимодействия НК-клеток с клетками трофобласта в развитии беременности и определения вклада нарушений этого взаимодействия в патогенез ПНБ. По актуальности поставленной цели и задач, высокому методическому уровню выполненных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Михайловой Валентины Анатольевны «Естественные киллеры: взаимодействие с клетками трофобласта и роль в патогенезе привычного невынашивания беременности» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным п. 9 и п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в актуальной редакции), а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология.

Заведующий лабораторией клинической иммунологии и инновационных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук

 Т. Н. Заботина

Дата « 28 » ноября 2023 г.

Подпись д.б.н. Т.Н. Заботиной заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н.



И. Ю. Кубасова

Адрес: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д.24
Тел. +7 (499) 444-24-24
E-mail: info@ronc.ru, TNZ@ronc.ru