

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биоорганической химии  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук

## **СТЕНОГРАММА**

заседания Диссертационного совета Д 002.019.01 при ИБХ РАН  
«10» февраля 2021 года

Защита диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

**Рубцова Юрия Петровича**

по теме: **Клеточные и молекулярные механизмы контроля  
лимфопролиферации и аутоиммунитета**

Специальности: 03.01.03 – молекулярная биология  
и 03.03.03 – иммунология

Москва 2021

## СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д 002.019.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 10 февраля 2021 года.

Председатель диссертационного совета академик РАН Иванов В.Т.  
Ученый секретарь диссертационного совета д.ф.-м.н. Олейников В.А.

Из 35 членов совета присутствует 27 человек, из них докторов по профилю диссертации: 7 - по специальности 03.01.03 - молекулярная биология и 5 - по специальности 03.03.03 - иммунология.

1.	Академик РАН	Иванов Вадим Тихонович	(02.00.10)
2.	Д.физ.-мат.н.	Олейников Владимир Александрович	(03.01.06)
3.	Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(03.01.06)
4.	Д.х.н.	Белогуров Алексей Анатольевич	(03.01.03)
5.	Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(03.01.06)
6.	Академик РАН	Габибов Александр Габибович	(03.01.06)
7.	Академик РАН	Деев Сергей Михайлович	(03.01.03)
8.	Д.х.н.	Дзантиев Борис Борисович	(02.00.10)
9.	Д.б.н.	Долгих Дмитрий Александрович	(03.01.03)
10.	Член-корр. РАН	Завриев Сергей Кириакович	(03.01.06)
11.	Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(03.01.06)
12.	Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(03.01.03)
13.	Академик РАН	Лукьянов Сергей Анатольевич	(03.01.03)
14.	Академик РАН	Мирошников Анатолий Иванович	(03.01.06)
15.	Д.б.н.	Патрушев Лев Иванович	(03.01.06)
16.	Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(03.01.03)
17.	Академик РАН	Свердлов Евгений Давидович	(03.01.03)
18.	Д.х.н.	Смирнов Иван Витальевич	(02.00.10)
19.	Д.х.н.	Уткин Юрий Николаевич	(02.00.10)
20.	Член-корр. РАН	Цетлин Виктор Ионович	(02.00.10)
21.	Д.х.н.	Шахпаронов Михаил Иванович	(02.00.10)
22.	Д.х.н.	Ямпольский Илья Викторович	(02.00.10)
23.	Член-корр. РАН	Хаитов Муса Рахимович	(03.03.03)
24.	Д.мед.н.	Атауллаханов Равшан Иноятович	(03.03.03)
25.	Д.б.н.	Гудима Георгий Олегович	(03.03.03)
26.	Д.б.н.	Казанский Дмитрий Борисович	(03.03.03)
27.	Д.б.н.	Кофиади Илья Андреевич	(03.03.03)

**Председатель (Иванов В.Т.):** Дорогие коллеги, доброе утро! Очень рад видеть всех вас дружно собравшихся, что непросто в наше ковидное время. Начнем наше первое заседание защитного совета института. Повестка дня – нехитрая, защита докторской диссертации Рубцова Юрия Петровича на тему «Клеточные и молекулярные механизмы контроля лимфопрлиферации и аутоиммунитета». Сначала я бы хотел спросить, есть ли возражения у присутствующих по поводу такой короткой повестки дня? Нужно ли что-то срочное добавить? Нет возражений. Возражений нет, поэтому можно приступать к работе.

Тема такова, что она идет по двум специальностям – молекулярная биология и иммунология. Наш ученый совет в стандартном составе имеет право работать с темой молекулярная биология, но не иммунология. Поэтому, чтобы все было законно, нам необходимо расширить состав диссертационного совета, введя в его состав пять дополнительных членов, специалистов по иммунологии. Соответствующий список был представлен на согласование всех присутствующих здесь, разрешите просто зачитать без перечисления регалий фамилии имена отчества тех экспертов, которых необходимо доизбрать в состав ученого совета: Хаитов Муса Рахимович, Атауллаханов Равшан Иноятович, Гудима Георгий Олегович (делает ремарку по поводу правильности произношения фамилии), Казанский Дмитрий Борисович и Кофиади Илья Андреевич. Вот пять человек, которых надо доизбрать. Если нет никаких возражений, сомнений, дополнений, отводов и самоотводов, то я предлагаю голосовать. Кто за? Против? Воздержался? Таковых нет, все единогласно «за».

Владимир Александрович, представьте личное дело Рубцова.

**Ученый секретарь (Олейников В.А.):** Материалы личного дела Рубцова Юрия Петровича, гражданина Российской Федерации. Юрий Петрович окончил химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в 1995 году. В 1995-1998 гг. аспирант химического факультета этого университета. В 1997 году защитил кандидатскую диссертацию, получил звание кандидата химических наук. С 1995 по 2003 гг. младший научный, а затем научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии гена отдела химии и биохимии нуклеопротеидов Института физико-химической биологии МГУ им. М.В. Ломоносова. С 2003 по 2008 гг. работал на факультете иммунологии Университета Штата Вашингтон в Сиэттле США. В 2009-2010 гг. научный сотрудник лаборатории Александра Руденского в Мемориальном центре по исследованию рака Слоан-Кеттеринг в г. Нью-Йорк (США). С 2010 по 2018 гг. работал с.н.с. лаборатории биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. С 2018 по 2021 гг. с.н.с. лаборатории молекулярной онкологии Института биоорганической химии (нашего института). Работа выполнена в

лаборатории молекулярной онкологии нашего института, ИБХ РАН. По теме диссертации опубликована 21 работа в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, которые входят в перечень изданий, рекомендованных Министерством Образования и Науки РФ для публикации результатов диссертационных работ. Кроме того, дополнительно имеются 2 патента РФ. Объявление о защите и автореферат диссертации были размещены на сайте ВАК в срок, а именно, 9 ноября 2020 года. Все необходимые документы в личном деле есть.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Вопросы, уточнения, обычно их не бывает, и сегодня видимо не исключение. В таком случае, Юрий Петрович, у вас есть 40 минут на доклад.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** *(Излагает основные положения диссертационной работы.)*

**Председатель (Иванов В.Т.):** Спасибо за интересный доклад. Точно выдержали лимит времени Вопросы? Если есть вопросы, то желательно использовать микрофоны сверху и снизу. У нас их два и оба работают? Верно? *(Комментарии из зала подтверждают, что микрофоны исправны).*

**Д.х.н., гл.н.с. Белогуров Алексей Анатольевич младший:** Юрий Петрович, у меня вопрос по поводу регуляторных Т-клеток (далее, Treg) с дефицитом продукции IL-10. IL-10, несмотря на многообразие его функций, в основном необходим для Th2 лимфоцитов (Т-хелперов 2 типа), все-таки это – классический Th2-зависимый цитокин. Видели ли вы разницу у мышей с дефицитом по IL-10 в Treg в Th1/Th2 балансе у нокаутных, по сравнению с контрольными животными?

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Спасибо за вопрос. Если честно, то прямо мы это не смотрели. Смотрели с помощью ELISA (иммуноферментного анализа) уровень различных цитокинов в гомогенатах органов и тканей. И вот там существенной разницы не было, во всяком случае в нестрессированных мышах. Почему? Мы этого не знаем. В кишечнике разница была, там все было четко.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Ещё вопросы? Прошу к микрофону. Может тот работает, проверьте его.

**К.б.н., с.н.с. Коваленко Елена Ивановна:** Спасибо за доклад, очень интересная работа. У меня вопрос по последней части, где вы изучали роль молекулы ICAM-1 в ингибировании активации Т-клеток мезенхимными стромальными клетками (далее – МСК). Что можно сказать про механизм? Ставили ли вы какие-то эксперименты с целью выяснить механизм действия ICAM-1 в МСК?

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Представления у нас такие, что поскольку сильное возрастание уровня ICAM-1 происходит как на поверхности МСК, так и на Т-клетках, то в принципе у нас была мысль, что может происходить некоторая гомодимеризация, которая возможно предоставляет Т-клеткам дополнительный сигнал в ходе активации. Какой

именно сигнал, мы не знаем, потому что глубоко погружаться в исследование сигнализации через ICAM-1 у нас не было желания. Это связано с тем, что ICAM-1 играет важную роль в активации Т-клеток. Нокаут гена ICAM-1 приводит к сильному ингибированию активации Т-клеток, вероятно за счет потери сигнала от белка-партнера LFA-1, который присутствует на поверхности других лимфоцитов. Вот все, что я могу сказать. Специально не изучали.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Ещё вопросы? Похоже вопросы иссякли! А, нет, профессор Габибов хочет задать вопрос.

**Академик РАН, профессор Габибов Александр Габибович:** Профессор Атауллаханов хотел задать вопрос.

**Профессор Атауллаханов Равшан Иноятович:** Да что вы, лучше я после вас.

**Академик РАН, профессор Габибов Александр Габибович:** Юрий Петрович, спасибо, действительно за ваш доклад. Действительно, вы являетесь одним из родоначальников этого направления Treg, начинали в лаборатории Саши Руденского. Но фактически, единственный клинический пример, представленный в вашей работе это ревматоидный артрит. Где вы считаете, действительно crucialен уникальный фенотип Treg. Можете ли вы сказать или предсказать об изменении фенотипа при изменении поверхностных молекул, например, разных CD, понятно, что Foxp3 и CD25 тут главные, но может что-то еще известно. Где, при каких патологиях такие поверхностные изменения важны, что на этот счет известно, где это можно применить, при каких патологиях?

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Спасибо за вопрос. Если честно, я не совсем его понял, но попробую ответить. Что касается поверхностного фенотипа и его изменений, то на поверхности Treg существует очень большое число молекул, необходимых для активации Т-клеток, или уровень которых сильно возрастает в ходе активации Т-клеток антигеном. Часть этих молекул и маркеров я перечислял в докладе, часть не стал. К этим молекулам относятся, в том числе, и молекулы из класса иммунных контрольных точек, моноклональные антитела к которым широко используют в современной терапии онкологических заболеваний для подстегивания функций ингибированных Т-клеток. Второй случай связан с тем, что часть этих молекул, например, PD-L1, очень сильно возрастают при т.н. функциональном истощении Т-клеток, которое, например, наблюдают в случае тяжелых хронических инфекционных заболеваний, в частности, у пациентов с COVID-19 и при других тяжелых хронических инфекциях. Поэтому, на самом деле, мониторинг этих молекул очень важен, причем как на поверхности обычных Т-клеток, так и на Treg, причем в разных типах клеток их функция может быть противоположной. Влияя, допустим, антителами к контрольным точкам на эффекторные Т-клетки, мы одновременно действуем на Treg. Именно это воздействие в ряде случаев может

объяснить терапевтический эффект терапии антителами, например, при ряде аутоиммунных заболеваний. Я не знаю, ответил я?

**Академик РАН, профессор Габибов Александр Габибович:** Почти.

**Профессор Атауллаханов Равшан Иноятович:** Юрий Петрович, хотелось бы понять, как это работает. Нокаут IL-10 в Treg есть с самого рождения, а патология проявляется только через 3 месяца. Причем в барьерных тканях проявляется, а в остальных – нет, почему? Инфекционная нагрузка есть у мышей с момента рождения, а дефект проявляется сильно позже.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Могу сразу сказать, что, наверное, не смогу ответить на ваш вопрос, поскольку сам не знаю, почему патология проявляется поздно. Мы пытались понять, связано ли проявление патологии с разными вещами, в частности с возможным изменением состава комменсальных микроорганизмов. В частности, смотрели состав и количество разных форм *Helicobacter* в кишечнике, но существенных отличий в нокаутных мышах по сравнению с контролем не обнаружили. Честно говоря, не знаю. Но ведь и у мышей с полным нокаутом IL-10 патология проявляется отнюдь не сразу.

**Профессор Атауллаханов Равшан Иноятович:** Но это и понятно, вот ювенальный артрит тоже проявляется по достижении определенного возраста.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Извините, что я вас перебиваю. Но есть соображение, что момент проявления патологии частично совпадает с моментом, когда мышат отрывают от грудного вскармливания, и они начинают есть твердую пищу. Не исключено, что поступление в кишечник больших объемов пищи должно приводить к значительному увеличению количества комменсальных микроорганизмов, а это должно сильно повышать антигенную нагрузку в толстом кишечнике. Это может быть возможным объяснением. Два месяца для мышей можно сравнить с подростковым возрастом у человека. Увеличение бактериально и антигенной нагрузки в этот момент должно способствовать развитию патологии в случае дефицита IL-10.

**Профессор Атауллаханов Равшан Иноятович:** Это предположение можно проверить в прямом эксперименте, если заразить кишечник молодых мышей, причем не комменсалами.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Могу предложить использовать для введения мышам раствор декстран-сульфата в питьевой воде, что также должно приводить к развитию воспаления кишечника и колита за счет повреждения кишечного эпителия.

**Профессор Атауллаханов Равшан Иноятович:** Но это очень плохая модель, которую вряд ли стоит использовать для изучения спонтанного колита.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Да, действительно, декстран-сульфат вызывает воспаление кишечника, напоминающее аутоиммунную патологию, но сравнивать их нельзя.

**Профессор Атауллаханов Равшан Иноятович:** И, все же, если искусственно вызвать сильное воспаление в не-барьерных тканях, какими будут проявления в такой индуцированной модели?

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Прямого ответа на этот вопрос я вам не дам. Но думаю, что даже в случае индуцированного воспаления, проявления в не-барьерных тканях, согласно моему предсказанию, будут сильно слабее, чем в барьерных, в отсутствие индукции.

**Председатель (Иванов В.Т.):** По-моему, мое предположение что вопросы иссякли сейчас оправдывается. Давайте немного отдохнем и перейдем к официальным отзывам. Нужен отзыв организации, в которой была выполнена работа, и отзыв ведущей организации.

**Ученый секретарь (Олейников В.А.):** Во-первых, **заключение организации, где была выполнена работа.** Выполнялась в Институте биоорганической химии РАН (в нашем институте), отзыв заверен директором ИБХ, академиком Габибовым. Естественно, заключение начинается с биографических данных, которые мы уже зачитывали в самом начале заседания, что окончил химический факультет МГУ в 1995 году и т.д. Важно, что тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ИБХ РАН 11 сентября 2019 года, протокол №8. Название диссертационной работы «Клеточные и молекулярные механизмы контроля лимфопролиферации и аутоиммунитета», она посвящена изучению клеточных и молекулярных механизмов ингибирования активации клеток иммунной системы, в частности, Т-клеток, под действием специализированных популяций иммуносупрессорных лимфоцитов. Отмечен значительный личный вклад, который позволил решить целую серию различных научных задач. Во-первых, автором созданы две новые линии трансгенных мышей. Во-вторых, использование полученных линий позволило автору определить роль секреции цитокина IL-10 регуляторными Т-клетками. В-третьих, использование линии мышей для индуцибельной рекомбинации, скрещенных с репортерными мышами, активация рекомбинации в которых приводит к стабильному синтезу флуоресцентного белка, позволило автору провести эксперименты по определению стабильности Treg и их потенциальную способность превращаться в Т-клетки других типов. В-четвертых, установлена уникальная функция фактора транскрипции Foxp1 в поддержании фенотипа и функции Treg. В-пятых, на достаточно многочисленной выборке пациентов с не-леченным ранним ревматоидным артритом и контрольных доноров определена связь между численностью Treg периферической крови и уровнем маркеров активации на их поверхности с тяжестью симптомов заболевания. И, в заключение, автором были изучены молекулярные аспекты иммунологической супрессии, в результате чего впервые было показано, что молекула клеточной адгезии ICAM-1 вносит ключевой вклад в ингибирование активации и пролиферации стимулированных Т-клеток под действием мезенхимных клеток человека. Таким образом,

автор внес существенный вклад в создание генетических моделей для изучения молекулярных и клеточных механизмов формирования иммунологической толерантности в линиях лабораторных мышей. Выполнена на превосходном уровне, в целом диссертация Рубцова Юрия Петровича рекомендована к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по двум специальностям – молекулярная биология и иммунология. Заключение принято на открытом семинаре Отдела функционирования живых систем Института биоорганической химии. И, соответственно, голосование «за» -34, «против» - нет, воздержавшихся нет, то есть, единогласно. И председатель семинара – это академик Донцова Ольга Анатольевна. Как я сказал, утверждено директором нашего института академиком Габибовым Александром Габибовичем.

Теперь ведущая организация.

**Отзыв научной организации.** В качестве ведущей организации выступало Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук. И, соответственно, отзыв полностью положительный, подчеркивается актуальность темы. Подчеркивается, что исследование механизмов возникновения и прогрессирования аутоиммунных заболеваний, вызванных нарушениями иммунологической толерантности, являются крайне актуальным и приоритетным в современной биомедицине. И многие вопросы, в этой связи, остаются открытыми. Важно, что понимание молекулярных механизмов, обеспечивающих правильное функционирование регуляторных Т-клеток, позволяет решить важные фундаментальные и практические проблемы, позволяет существенно расширить арсенал таргетной терапии аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Степень обоснованности. В работе был использован широкий спектр современных методов молекулярной биологии, биохимии, клеточно-культуральных методов исследования и т.д. На базе такого экспериментального материала подчеркивается, что степень обоснованности выводов чрезвычайно высокая. В рамках данной работы создана генетическая мышинная модель и т.д., то есть фактически то, что уже было отмечено в докладе и в заключении организации, где выполнялась работа. Поэтому я, в общем их опущу. Опубликованные в работе научные положения и рекомендации аргументированы и основаны на фундаментальных научных положениях. Манускрипт диссертации написан хорошим четким и ясным научным языком. Построена диссертация по традиционному плану. Приведено количество страниц, ссылок, список цитированной литературы содержит 421 источник. Опубликована 21 статья по материалам диссертации. В приведенных рекомендациях по использованию результатов диссертации приведен целый список организаций, в которых эти результаты могут быть использованы. И, наконец, **замечания по диссертационной работе.**



Манускрипт диссертации и автореферат написаны хорошим научным языком. Замечены немногочисленные орфографические погрешности, и есть **замечания по оформлению диссертации.**

Стоит давать расшифровку и пояснения к названию белков или генов при первом их упоминании, как в названиях глав разделов, так и в тексте. Пример, транскрипционный фактор Foxp1 или протеинкиназа Akt или интерлейкин-2 IL-2 и т.д.

В тексте работы присутствуют плохо русифицированные термины. Например, кондиционный аллель лучше заменить на условный аллель.

Также присутствует в тексте научный сленг. Гейты следует заменить на рамки или заданные рамки. mTEC – правильно писать клетки эпителия тимуса мыши и т.п. Ну и здесь – целая серия – на стр. 26, на стр. 35. Необходимо дать объяснение такому термину, всякому термину. В тексте нет пояснения аббревиатур, например, pTreg при первом появлении в тексте должен сопровождаться – натуральные регуляторные Т-клетки. Тут прямо на стр. 70, 89 указания аббревиатур, на которые не дано расшифровки.

Однако следует заметить, что сделанные замечания никак не касаются существа диссертационной работы и не умаляют значимости полученных результатов.

**Заключение.** Представленная диссертационная работа Юрия Петровича Рубцова по актуальности, научной новизне, объему исследований, практической значимости результатов является цельным и законченным научно квалифицированным исследованием, которое можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное практическое и теоретическое значение, и соответствующее всем критериям, в частности п.9 Положения о присуждении ученых степеней, указаны конкретные постановления, которые утверждают это Положение.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании межлабораторного семинара лаборатории молекулярной биологии стволовых клеток и лаборатории регенеративной биомедицины Института цитологии РАН. Подписано ст.н.с. лаборатории молекулярной биологии стволовых клеток ИНЦ РАН к.б.н. Синенко С.А. и чл.-корр., д.б.н., гл. н.с. с возложением обязанностей заведующего лабораторией молекулярной биологией стволовых клеток ИНЦ РАН Томилиным А.Н. Заключение утверждено директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии РАН чл.-корр. Томилиным А.Н.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Юрий Петрович, там были замечания, будем спорить? Или принимаем?

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Я могу согласиться с разными аббревиатурами, расшифровками и неудачной русификацией. Но я совершенно не готов согласиться с тем,

чтобы называть кондиционный аллель условным. Мне кажется, что это неправильно. Но это вопрос, опять же дискуссионный. Кому-то нравится по-другому.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Ответ понятен. Владимир Александрович, есть ли отзывы на автореферат и диссертацию?

**Ученый секретарь (Олейников В.А.):** Да, поступило несколько отзывов, они сугубо положительные. Я приведу маленькие фрагменты. Например, сказано следующее: «Диссертация состоит из трех разделов и может показаться, что они различаются, однако они логично дополняют друг-друга», это чисто положительный отзыв. «И, резюмируя, можно заключить, что работа выполнена на прекрасном научном и методическом уровне», ну и т.д. Подписано руководителем лаборатории клеточной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» член-корр. РАН, д.б.н., профессором Лагарьковой М.А.

Тоже отзыв, сугубо положительный. Тоже подчеркнуто, что работа выполнена на высоком уровне. Подписан заместителем генерального директора, директором института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации член-корр. РАН, д.м.н. профессором Парфеновой Е.В.

Ну и третий, тоже положительный. Тут немного забавно. Говорится, что наряду с очевидными достоинствами, работа Рубцова Ю.П. содержит ряд минорных недостатков, которые носят технический характер, в тексте есть опечатки и неудачные выражения. Всё, про недостатки больше ни слова. Подписан заместителем генерального директора, директором Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины, заведующим отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ д.м.н., профессором Масчаном М.А.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Юрий Петрович, я считаю, что отвечать на высказанные в общем виде замечания, сложно, поэтому двигаемся дальше. А других замечаний и не было. Поэтому переходим к заслушиванию официальных оппонентов. Начнем с чл.-корр. Купраша Дмитрия Владимировича.

**Официальный оппонент Купраш Д.В.:** Уважаемые коллеги, я хотел бы поблагодарить за возможность оппонировать прекрасную работу и за создание чудесной теплой атмосферы, что редко бывает в больших актовых залах. Может нужно Юрия Анатольевича поблагодарить за продуманный дизайн. Но спасибо.

Обычно начинают с того, что «я с большим интересом ознакомился с работой». Вот здесь это не так. Слово «ознакомился» не применимо, поскольку это наука, это классика

иммунологии, картинки из этой работы я показываю на лекции своим студентам. Так что, для меня большая часть поискать в этой работе недостатки.

Работа замечательная, если посмотреть, и сразу хочу сказать, что был замечательный доклад. Хочу поблагодарить Юрия за образцовый доклад по этой работе. Есть две главные совершенно выдающиеся статьи, которым была посвящена основная часть доклада по IL-10 в барьерных тканях и по стабильности синтеза Foxp3. Если посмотреть по показателям цитирования, то одна из них цитирована сотни раз, другая – больше тысячи. В общем, действительно, это золотой фонд, и заслуга, а может и удача Юрия Петровича, в том, что он эти работы сделал. Также очень хорошо, что присутствует интерес к механизмам иммунотолерантности, который Юрий в себе воспитал под влиянием Саши Руденского. И очень приятно, что этот интерес продолжает развиваться в направлении медицины и поиска практических подходов к анализу патологических иммуносостояний, о чем в соответствующем разделе работы тоже рассказано. Я, наверное, не буду опять тратить время, чтобы пересказывать содержание работы, сошлюсь на прекрасный доклад.

Поговорю о том, что мне не понравилось. Значит, в отличие от доклада, где были хорошо проиллюстрированы ключевые моменты, хорошо различимыми рисунками, в тексте диссертации просто использованы рисунки из статей. В журналах такого типа – это просто многокартинчатые композиты, которые довольно сложно рассматривать в формате диссертации. Что плохого в том, чтобы взять опубликованные статьи, сверху положить обзор литературы, снизу выводы, сброшюровать – и готова диссертация. Все было бы хорошо, и во многих странах так и делают. Но у нас формат немного другой. Было бы здорово, если бы диссертация представляла собой расширенный вариант сегодняшнего доклада. Тогда она смотрелась бы гораздо лучше. Удивляет, в первую очередь, несоответствие обзора литературы и содержания, смысловой части диссертации. В литературном обзоре, в принципе, все хорошо. Все хорошо написано и проиллюстрировано, но есть отдельная глава про микроРНК. О которых как-то не идет речь больше нигде. И стоит эта глава несколько особняком. С другой стороны, в обзоре литературы отсутствует глава и хоть какое-то упоминание про фактор транскрипции Foxp1, которому посвящена значительная часть, где-то порядка 30% содержания работы. Содержательная часть рассказывает статью о том, что Foxp1 является белком-партнером Foxp3 и участвует в регуляции транскрипции в Treg, помогая поддерживать фенотип и функцию этих клеток. С другой стороны, в докладе эта часть прозвучала довольно конспективно, что, в общем, хорошо отражает личный вклад Юрия Петровича, который состоял в создании новой линии мышей с флоксированным аллелем Foxp1, и без этого аллеля данная работа никогда бы не состоялась. Но пересказывать проект во всех деталях,

обсуждая сложные эксперименты, которые сделаны вашими коллегами, в целом это значительно утяжеляет работу и не делает её интереснее.

Что ещё хотелось бы сказать. В части по человеческим клеткам. И уже задавали вопрос по молекулам и механизмам иммуносупрессорного действия МСК. И здесь кажется логичным, подумать, попробовать, обсудить в тексте, как можно выяснить механизмы того же ICAM-1, в мышцах, при помощи того же инструментария, в котором Юрий Петрович стал профессионалом. Или это вообще, невозможно, поскольку МСК мышцей совсем другие, а если применимо, то какие подходы можно поискать. С точки зрения объема, материала в работе значительно больше, чем на докторскую, но вот в дискуссии хотелось бы этот момент найти, но я его не нашел.

Какие-то еще огрехи я могу выделить в тексте, часть уже прозвучала в отзывах, но вот у меня пара примеров. В автореферате на произвольной цифре оборван doi одной из статей. В тексте дана ссылка на статью, где в списке дополнительных материалов должна быть информация о использованных праймерах. Но за давностью выясняется, что журнал уже потерял связь с нужным сайтом, и эту информацию, праймеры, невозможно найти. Но это все уже совершенно мелкие придирки. Потому что работа очень высокого уровня, настоящий праздник науки у нас тут происходит. И Юрий Петрович, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по двум специальностям, молекулярная биология и иммунология. И это правильно, поскольку есть виртуозная молекулярная биология и, самая, что ни на есть, классическая иммунология.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Спасибо. Юрий Петрович, теперь ваша очередь.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Во-первых, я хотел бы поблагодарить Дмитрия Викторовича, и попросить прощения за причиненные ему мучения, вызванные чтением моей диссертации. На самом деле, я признаю его замечание по поводу микроРНК и Foxp1 в обзоре литературы. На самом деле, в какой-то момент я сильно почему-то увлекся этими микроРНК и совсем забыл написать про Foxp1. И это, действительно, серьезное упущение, надо было про него написать; тем более, что белок интересный, и становится все более интересным. Поскольку всё больше информации о том, что этот белок и локус его гена связаны с определенными типами опухолей, находят новые хромосомные транслокации в локусе Foxp1. Всё большее внимание уделяют Foxp1, в ближайшее время им будут много и продуктивно заниматься. Что ещё касается обзора, про микроРНК можно было и не писать. Что касается опечаток и праймеров, то про эту ссылку я, честно говоря, сам не знал, большое спасибо, что вы меня предупредили.

Теперь про самое интересное. Это про МСК, и что с ними можно сделать в мышцах. Надо сказать, что мышечные МСК сильно отличаются от МСК человека, в том числе в смысле иммунологических свойств. Отличия эти начинаются с того факта, что в МСК мыши и

человека сильно отличаются молекулы адгезии, а также молекулы, принимающие участие в такой, скажем, паракринной супрессии активированных лимфоцитов. У человека главную роль играет фермент индоламин-2,3-деоксигеназа, которая превращает триптофан в кинуренин и другие его продукты. Эти продукты имеют вредоносное действие на деление лимфоцитов, и просто убивают активированные Т-клетки. У мышей главной молекулой является iNOS (индуцируемая NO-синтаза), собственно, мышинные МСК травят активированные МСК NO, который может, с одной стороны, модифицировать рецепторы и другие молекулы на поверхности клеток, а с другой – проникать в митохондрии, где все портит. Что касается маркеров и поверхностных молекул, то это одна из причин, почему изучать МСК интересно, но не очень доказательно. Дело в том, что по факту выделения, и по некоторым определениям, МСК сильно не дотягивают до «настоящих» стволовых клеток, тотипотентных или эмбриональных, поскольку МСК имеют очень ограниченный потенциал дифференцировки. По сути, они могут образовывать три типа клеток: адипоциты (жир), хондроциты (хрящ), остециты (кость). Ну и еще фибробласты. Поэтому существует точка зрения, что МСК – это не до конца дифференцированные фибробласты, которые в перmissive условиях способны немножко дедифференцироваться и превратиться в уже упомянутые типы клеток, когда их поливают коктейлями из цитокинов и факторов роста. С другой стороны, это состояние находит отражение в ситуации с маркерами на поверхности, которую можно условно назвать словом «компот». Потому что на поверхности МСК много маркеров и рецепторов, которые характерны для фибробластов и других типов клеток. Чего на них точно нет, так это маркера CD45, антителами к которому окрашивают МСК, чтобы исключить загрязнение клетками крови, которые содержатся в тех органах, из которых выделяют МСК. Поэтому, на самом деле, выбрать промотор для создания мышей, пригодных для изучения МСК совсем не просто, для, например, направленного мутагенеза или под который можно встроить ген рекомбиназы для направленного выключения генов в МСК. Пока это невозможно. Делают попытки профилирования, например, на уровне транскриптомов, чтобы выделить специфические факторы транскрипции или другие характерные для МСК белки или молекулы, но пока без большого прогресса.

Из вероятно самых близких попыток я могу рассказать про работу нашего соотечественника Ениколопова, который, собственно, в свое время занимался МСК из костного мозга мышей, пытался изучать нишу клеток, которая поддерживает существование гемopoэтических стволовых клеток. Он сделал следующее, взял и встроил кДНК GFP под промотор гена, кодирующего белок Nestin, который, на самом деле, экспрессирован в стволовых клетках головного мозга. Что прекрасно продемонстрировал

Ениколопов и коллеги, которые обнаружили этот белок также в отдельной фракции мезенхимных клеток из костного мозга. Собственно, удаление этих клеток с помощью дифтерийного токсина или других ухищрений приводит к тому, что у этих мышей нарушается ниша костного мозга, отвечающая за кроветворение. Наверное, это самое близкое, что можно сделать с МСК именно костномозгового происхождения. Это все, что я хотел сказать в ответе на вопросы.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Отвечать, на самом деле, можно прямо, а можно в ходе общей дискуссии. Сейчас это было сделано прямо. А теперь выступит второй оппонент – это Александр Васильевич Филатов, доктор наук, профессор, заведующий лабораторией из Института иммунологии. Прошу.

**Официальный оппонент Филатов А.В.:** Уважаемые коллеги, мне было чрезвычайно приятно получить приглашение выступить оппонентом на защите данной диссертации. И связано это с тем, что я начинал свою научную карьеру в лаборатории Барри Израилевича Абелева под руководством Бориса Давидовича Бронзе. Если кто не знает, я напому, что Борис Давидович – это видный советский иммунолог, который внес большой вклад в изучение Т-клеточных рецепторов, и который последние годы жизни занимался изучением Т-клеточных супрессоров. И вот, мы работали в лаборатории, и работа, в общем-то шла успешно, и Борис Давидович получил приглашение написать обзорную статью в журнал *Immunological Reviews* по Т-клеточным супрессорам, статья была опубликована, и он счел необходимым включить мою скромную персону в список соавторов этой статьи. У нас были большие планы на продолжение этой темы, но, к сожалению, Борис Давидович заболел и вскоре ушел из жизни. Это, конечно, очень грустно и печально. Но, в каком-то смысле, Борису Давидовичу повезло, что он не дожил до времени, когда тема Т-клеточных супрессоров оказалась под запретом. То есть, настало время, когда научные журналы перестали принимать статьи по Т-клеточным супрессорам, а это название было просто вычеркнуто из иммунологических учебников. Но прошло время, появились новые факты, эта тема возникла уже, как бы на другом основании. И уже Т-клеточные супрессоры стали, если можно так выразиться, “hot topic”. И в то время, когда мы работали в лаборатории Бориса Давидовича, к нам в лабораторию очень часто приходил скромный юноша, которого звали Саша Руденский. Через некоторое время он уехал в Америку, и там превратился в такого крупного иммунолога с мировым именем Александр Руденский, и который теперь преимущественно занимается Т-супрессорами. Представленная работа, основная её часть была выполнена в лаборатории Александра Руденского. Глядя на все это, у меня возникает такая маленькая догадка, что может быть, то, что Руденский занялся этой тематикой именно потому, что приходил в нашу лабораторию, может это его немножко подтолкнуло. Но, так или иначе, так случилось, и

мне важно об этом упомянуть. Я прошу прощения за столь пространное обсуждение, может быть отвлекающее от нашей темы. Но это можно считать не отступлением, а можно записать в раздел обсуждение актуальности. То есть, что изучение Т-клеточных супрессоров – это тема, которая существует достаточно давно. С тех пор она претерпела и взлеты, и падения. Но вот действительно стало возможным изучать Т-супрессоры, когда появились адекватные модели, которые были созданы с использованием нокаутных животных. Как раз, представленная работа посвящена созданию таких моделей. Она является крайне актуальной, и новизна тут налицо. Если перейти к сущности самой работы, то надо обратить внимание, что здесь имеется большое количество публикаций в конкретных иммунологических самых престижных высокорейтинговых журналах. А это означает, что результаты экспериментов прошли очень тщательную экспертизу. Для меня было бы очень самонадеянно начать разбирать эти результаты и наводить на них критику, поскольку все эти результаты прошли очень хорошую проверку. Мы можем им доверять. А что остается рецензенту, на что тут ещё обратить внимание? В первую очередь, на объем работы, а объем работы очень большой. Это крупная работа. А второе – это целостность работы, то, как отдельные части работы согласуются друг с другом. Следует сказать, что представленная работа, а я бы отнес ее к очень модному направлению, которое принято называть трансляционная иммунология. То есть, это те исследования, которые базируются на исследовании фундаментальных вещей и процессов, а потом они переносятся на изучение конкретных иммунологических патологий. И вот здесь, в нашей диссертации, мы видим именно такую последовательность. Сначала изучают Т-клеточные супрессоры, что в дальнейшем нашло конкретное практическое применение для иммунной патологии человека.

В моем отзыве содержится очень много хвалебных слов, но я на них останавливаться не буду. А сразу перейду к тому, собственно, для чего приглашают рецензента, оппонента – к замечаниям. Замечаний у меня не много, и мне пришлось серьезно потрудиться, чтобы эти замечания найти и сделать. Первое замечание следующее: в тексте довольно часто встречается выражение, что полученный кондиционный нокаут происходит в CD4+Foxp3+ клетках. Хотя, на самом деле, кондиция состоит в том, что нокаут происходит именно по Foxp3. То есть, если человек, не сильно знакомый с тематикой, возьмет в руки автореферат, то у него может сложиться впечатление, что помимо Foxp3+ клетки с нокаутом могут быть просто CD4+. Но, на самом деле, это не так. Поэтому, мне кажется, что это нужно было бы более четко сформулировать. Но это совсем небольшое замечание. Второе замечание. Оно тоже скорее общее и терминологическое. Юрий Петрович проводит разделение клеток на эффекторные и регуляторные. К эффекторным клеткам он относит Т-киллеры, но сюда же он относит и эффекторы. А вот Т-клетки

супрессоры – к регуляторным. Хотя это не Юрий Петрович придумал, такое часто встречается среди иммунологов, мне кажется, что Т-хелперы тоже можно отнести к регуляторным клеткам. И еще у меня в отзыве есть некоторые терминологические замечания, например, ревматоидный артрит, конечно же, не относится к лимфопролиферативным заболеваниям, как это указано в работе. Но, в целом, я присоединяюсь к той оценке, которую до меня дал Дмитрий Владимирович. Оценке того, что мы имеем дело с замечательной диссертацией, которая, на мой взгляд, украшает Институт биоорганической химии и этот диссертационный совет. Поэтому я могу перейти к заключительной части своего отзыва, которую я позволю себе зачитать. Заключение: диссертация Рубцова Ю.П. «Клеточные и молекулярные механизмы контроля лимфопролиферации и аутоиммунитета» отвечает всем требованиям Положения такого-то и такого, которые предъявляются к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Рубцов Ю.П., заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.03 – Молекулярная биология и 03.03.03 – Иммунология. Спасибо за внимание.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Спасибо, Александр Васильевич. Замечаний было немного, но они были, поэтому Юрий Петрович, я думаю, на них отреагирует.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Спасибо большое, Александр Васильевич. Мне очень приятно, что вы так лестно отозвались о моей работе. Что я хочу сказать? По поводу CD4+Foxp3+ клеток. Это значит, скорее дань истории. Так в статьях принято называть эти клетки, и некоторое время назад вышла статья или короткий комментарий в хорошем журнале, опубликованная видными исследователями регуляторных Т-клеток, такими регуляторщиками, типа Александра Руденского, Шимона Сакагучи, Ричарда Флавелла и других. Которые попытались прояснить эту номенклатуру, связанную с регуляторными Т-хелперами и не-хелперами. Не помню, чем там точно закончилось, но были призывы максимально всё упростить и сделать совсем ясным. Но я думаю, что так все-таки можно называть, но надо было где-то в самом начале прямо сказать, что именно имелось в виду, чтобы не создавать неудобств читателям. Что касается разделения на эффекторные и регуляторные, то мне кажется, что это все-таки дело больше вкуса. Потому что, наверное, регуляторные Т-клетки можно назвать эффекторами, поскольку они тоже входят в плеяду разных типов дифференцировки, которые претерпевают CD4 Т-клетки, которых насчитывается уже, вероятно, больше десятка. А что касается того, что я назвал ревматоидный артрит лимфопролиферативным заболеванием, то это просто ляп. Все, больше мне сказать нечего.



**Председатель (Иванов В.Т.):** Спасибо. Если вы с чем-то не согласны, есть еще общая дискуссия. Так, дальше у нас профессор Апт Александр Соломонович, заведующий лабораторией в Институте туберкулеза.

**Официальный оппонент Апт А.С.:** Как человек, который имеет ежедневно дело с респираторной клиникой, хотел бы протереть микрофон. Предыдущие два оппонента, разумеется, мало что оставили мне для каких-то самостоятельных суждений. Тем не менее, идя по стопам Александра Васильевича, я мог бы увести разговор ещё дальше, поскольку тема моей кандидатской диссертации, которую я защитил ровно 40 лет назад называлась «Т-супрессорные клетки при экспериментальном туберкулезе». Так что я тоже отношусь к числу тех, кто долго и нудно пытался изучать, что же ингибирует иммунитет. И вот, в этой работе, Юрий Петрович представил много чего, что, в отличие от Александра Васильевича, я не могу сказать, что стало для меня откровением. И с Сашей Руденским мы вместе успели посидеть в одних боксах, и Т-клетки мы клонировали вместе, а потом пошли эти замечательные работы, в которых Юрий Петрович был то первым автором, то не первым, но они сразу влились в классику иммунологии. Что говорить, как останавливать иммунитет мы по-прежнему плохо знаем, а это на фоне нынешних событий, а с туберкулезом это было ясно давно. Самое главное – это не запустить иммунитет, и не подстегнуть его - с этим он и сам замечательно справится. А вот как его вовремя прикончить или, хотя бы, смягчить? Вот это важно! Поэтому, действительно, работа сверхактуальна. И то, как работа сделана, заслуживает ещё одну специфическую похвалу. Это то, как под поставленные задачи делали мышей. Значит, не брали, что попало, и не брали, что есть существующее, чтобы на этом попытаться сделать какие-то эксперименты. Знали точно, что надо выключить, а что включить, делали соответствующих мышей и на них получали заточенные под вопрос ответы. Это все ещё редко встречается во многих лабораториях, особенно, к сожалению, в отечественных, а это совершенно необходимое дело, делать модель, которая отвечает на конкретный вопрос, который ты хочешь задать. Не дает вообще некий набор данных, которые пойдешь потом ещё интерпретируй. Второе большое достоинство работы заключается в литобзоре. Я согласен с предыдущим выступавшим, что в нем не все было безупречно композиционно. И с ингибиторными малыми РНК это немного не легло к другому материалу. Но был создан огромный обзор, огромный, колоссальный, о том, что мы сейчас знаем о Трег. Я считаю, что этот обзор надо публиковать. У меня даже в отзыве есть соответствующее предложение. И не просто опубликовать, а может быть даже, делать вокруг него некий тематический номер какого-нибудь приличного журнала, и Юрий Петрович мог бы выступить в качестве редактора для тематического номера вполне. В обзоре содержится огромная сокровищница.

По вопросам, касающимся публикаций в топ-журналах, ч тоже не буду ни к какому разбору прибегать. В них разбирали, возвращали, правили, снова посылали статьи и т.д. Это делали люди, которые вполне себе профессионалы. И когда статья, наконец, выходит, особенно в этом плане хорош Immunity. А с ними дело вообще иметь невозможно. Но уж когда статья выходит в Immunity, можно, в общем, считать, что ее техническая часть совершенно безупречна, и все там сделано хорошо. Об этом я не буду, все там хорошо, все замечательно. А еще одна вещь, которая сближает диссертацию с позицией крупных журналов, конечно, не по объему, а по сути, что вся диссертация устроена так, как принято писать статьи в крупных журналах. Сначала идет аналитическая часть, которую делают *in vitro* и в модели на животных, причем таких, на которых можно моделировать. А потом идет часть, в которой находят подтверждение той аналитике, которая сделана, еще и в клинике. В данном случае – это был ревматоидный артрит. Он, конечно, не сделан до такой степени аналитической тщательности, как сделана экспериментальная работа. Но он замечательным образом замыкает то, что до этого делалось в лаборатории Руденского, а потом в продолжении.

Так что, никаких особых претензий у меня по практической части нет. У меня был всего один вопрос. Именно по науке. А именно, почему модель астмы создавали на мышах линии Black 6, потому что обычно используют Balb/c, у которой ответ естественным образом генетически сдвинут в сторону Т-хелперов 2. Но мы, когда встречались с Юрием Петровичем, обсудили этот вопрос. И получил от него вполне вразумительный ответ. Ответ технический, и дело в том, что кухня, которая существует для B6, не существует для Balb/c. А создавать новую кухню под новую линию мышей – это вне задач диссертанта, совершенно другой уровень задач. У меня претензии сводились вот к этому вопросу, но я не хочу к нему возвращаться, поскольку ответ уже был получен.

Замечания есть только по стилистике. У меня на это особая чувствительность, на уровне автоматизма, как у охотничьей собаки. Но учить писать – это не входит в круг моих задач. Единственное, что я, в этой связи, хотел бы попросить Юрия Петровича, это впредь никогда не использовать сокращение «Б-клетки», где Б написано кириллицей. Вот это, конечно, его находка, потому что я этого никогда не видел. Впредь прошу остерегаться.

Что же касается качества работы, того насколько она важна для той иммунологии, что возникла в последние 20 лет, тут нечего прибавить. Тут всё уже было сказано. Александр Васильевич уже прочел эту «молитву» формальную. Я могу только согласиться с тем, что безусловно и диссертация соответствует, и Юрий Петрович заслуживает присуждения доктора биологических наук. И две специальности абсолютно оправданы, как сказал Дмитрий Владимирович. Спасибо.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Спасибо. Юрий Петрович, есть еще одна возможность подойти на эту трибуну.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Я хотел бы поблагодарить Александра Соломоновича за великолепную работу по рецензированию моей диссертации. Извините, еще раз, за то, что я заставил вас страдать с помощью изобретения Б-клеток, обещаю, что я впредь этого делать не буду. Вот, наверное, и всё. Большое спасибо.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Всё понятно, спасибо. Мы завершили очень существенную часть сегодняшней работы. Но кое-что ещё предстоит сделать. Есть возможность провести общую дискуссию. Кто бы хотел поделиться впечатлениями, выступить по голосованию, будьте добры, прошу.

**Академик Деев С.М.:** Дорогие коллеги, столько всего было сказано, я буду краток. У нас сегодня, действительно, интеллектуальный научный праздник, совершенно точно. Я получил колоссальное удовольствие от всего сегодняшнего дня, как от самого доклада, так и от подбора оппонентов. Такие три блестящих специалиста, каждый рассказал нам интересные вещи, и очень четко все определил. Кроме того, что это фантастический труд, скажу, скорее, про формальную вещь. Вот у нас тут есть одно правило ВАК к докторским диссертациям, о том, чтобы было сформировано новое направление. И часто это делается с натяжкой. А тут, совершенно точно. Для мировой науки, для нашего института тут есть целый ряд основополагающих направлений. Я очень рад, что в нашем совете защищается такая работа, а в нашем институте работает такой человек, который действительно внесёт новую тематику для нас. Частично у нас что-то уже было, я не хочу никого обижать, но такого уровня, такой проработки, такой оригинальности идей и полной проработки полученных данных, у нас не было. Не так часто бывают защиты, про которые можно сказать, что я счастлив, что присутствую на сегодняшнем заседании. Ну, и по голосованию, я однозначно призываю голосовать всем «за». Спасибо.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Кто еще хотел бы выступить?

**Член-корреспондент Атауллаханов Р.И.:** Диссертация, диссертант, работа и обсуждение. На самом деле уже таковы, что не нужно дополнительных слов. Но мы говорим о научной работе, поэтому я хотел бы сказать несколько слов о науке. Есть множество частных сведений, деталей, которые открываются в тысячах исследований и публикаций. А есть очень редкие, принципиальные, о которых многие знают, которые меняют существующие представления. Юрию Петровичу повезло. Он успешно, результативно приложил усилия и стал участником работ, в которых были открыты два больших принципиальных знания. Какие? Любая адаптивная реакция – это дикое размножение антиген-специфических клеток. Исходно этих лимфоцитов мало, особенно специфически распознающих антиген. Может быть, тысяча. Через неделю – миллион. Еще

через неделю – миллиард. Представьте на секунду, если не остановить этот прогресс. Это потенциально каждая такая адаптивная реакция – это лейкомия, это лимфолейкоз. Если его не остановить. Отсюда понятна важность тормозов. Тормоза такие есть молекулярные. На поверхности активированных экспонированы рецепторы, типа PD-1 (программируемая смерть-1), через которые тормозятся и, даже, убиваются эти клетки. На максимуме реакции клеток в 20 раз больше, чем в результате останется, то есть 95% погибает. Есть молекулярные регуляторы на каждой клетке. За это Нобелевскую премию дали Джиму Аллисону несколько лет назад. Другая регуляция – клеточная. Специальная армия клеток, которая отслеживает избыточную пролиферацию и ее тормозит. Исторически – это известно давно. Но так отчетливо, так успешно показать это, как сделала команда под руководством Александра Руденского, не сделано было никогда и ни кем. За последние, не возьмусь сказать сколько, 10-15 лет, мы многое узнали об этой регуляции, об этих клеточных регуляторах, как их называют Т-супрессоры, Т-регуляторы, неважно. Суть одна. Они останавливают то, что нас иначе убьет. Без этого никак нельзя. Без работ Юрия Петровича Рубцова это направление не могло дать результат, потому что он создал экспериментальные модели, нокаут по IL-10, нокаут по Foxp3. Это те абсолютно необходимые экспериментальные модели, которые строго доказали роль Т-регуляторов. Это одна область большого принципиального знания, регуляция экспоненциального размножения клеток. Каждый день, но может, не каждый, но часто возникают такие реакции и их надо останавливать. Представьте, насколько это важная регуляция. Второе принципиальное знание, еще более древнее, от идеи толерантности, за которую тоже была получена Нобелевская премия. Догма идеи толерантности о том, что Т-клетки, рождаясь в тимусе, встречаются со своими антигенами, а В-клетки в костном мозге с какими-то антигенами этого организма. И все, кто ещё не созрел, но встретился со своим антигеном – гибнет. Это догма. Принципиальное представление, на котором иммунология базировалась не одно десятилетие. Что сделала работа Руденского, Рубцова и других. И опять же, без работы Рубцова это было бы невозможно. Они показали, что эта догма не верна. Очень много клеток, способных узнавать и атаковать свое, оказываются на периферии. Они не погибли в тимусе. Часто ли диссертации изменяют принципы и догмы, на которых базировалась бы наука десятилетиями? Нет, не часто, это редкое событие. Без моделей, которые сделал Юра Рубцов, это было бы невозможно. Вместе с Сашей Руденским они перевернули наши базовые представления. Смотрите, очень много Т- и В-клеток, способных агрессивно распознавать и реагировать против своего. Но они находятся под контролем того механизма, который здесь изучался и обсуждался. И стоит только повредить эти тормоза – как всё, катастрофа. И эта парадигма иммунитета

поменялась благодаря работе Рубцова, Руденского. Вот значение этой работы. Конечно заслуживает.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Кто-нибудь ещё хотел бы высказаться? Что касается меня, то мне кажется, что всё предельно ясно. Александр Габибович, прошу.

**Академик Габибов А.Г.:** Ну, действительно, сегодня, мне неудобно, конечно, хвалить себя, всё-таки я отвечаю за институт. Но посмотрим ещё, какое будет голосование. Я, конечно же, призываю всех голосовать «за». Нам удалось сегодня, в сотрудничестве с Вадимом Тихоновичем и Владимиром Александровичем собрать сегодня тот состав, который может абсолютно квалифицированно оценить эту работу. Поэтому первое, так сказать, утверждение, я очень благодарю наших коллег из Института иммунологии под руководством чл.-корр. Мусы Хаитова. Замечательное выступление было чл.-корр. Атауллаханова, о работе, которая ставит много вопросов. Извините, что затягиваю. Но то, что в качестве оппонентов этой работы были предложены классики в своих областях, Дмитрий Владимирович Купраш, д.б.н. Александр Васильевич Филатов и Александр Соломонович Апт, который является генетическим писателем, его отец был великим переводчиком с немецкого. Верно?

**Комментарий из зала:** И с древнегреческого, и с латыни.

**Академик Габибов А.Г.:** Александр Соломонович с удвоенным генетическим упорством проверил соответствие диссертации. И я ещё раз благодарю наших друзей из Института иммунологии. Я ни в коей мере не претендую на лидерство, но нам была нужна ваша помощь. И я считаю правильным, что защита состоялась по двум специальностям. С точки зрения научной, было бы немного аморально проводить защиту только по молекулярной биологии. Поскольку здесь, действительно, есть сплав двух областей, и очень хорошо, что защиту удалось сделать в нашем институте. И что вы к нам приехали. Мы готовы приглашать вас снова, и всегда будем вам помогать всем, чем можем. Это состоялось при большой поддержке Юрия Петровича со стороны Ольги Анатольевны Донцовой, сегодня она, к сожалению, занята и не смогла приехать на защиту. Юрий Петрович был адаптирован в её отдел функционирования живых систем нашего института, и сразу влился. И период его работы под руководством академика Ткачука тоже не прошел незамеченным. И очень приятно, что Юрий выразил Всеволоду Арсеньевичу благодарность в своем докладе. Работа, действительно, отличная. Правильно здесь сказал Купраш, я ведь все-таки не иммунолог, многие знают, почему меня в иммунологию занесло. Мне вот кажется, что его (Юрия) такой, даже не перечень публикаций, а результаты, вошли в учебники. Тут, конечно, не обошлось без заслуг Александра Руденского, но и благодаря заслугам Юрия, потому что мышинные модели были созданы им. И здесь, конечно, выбор Александра Соломоновича Апта, как главного

специалиста по генетическим моделям, действительно замечательный и полностью оправдан в качестве оппонента. И я тоже считаю, что эта работа, в силу уже перечисленных здесь достижений, относится к новейшей истории иммунологии. Тем не менее, я выражаю уверенность, что Юрий Петрович, как сотрудник нашего института, будет крайне полезен как классический иммунолог. И я тут никак не принижаю заслуг отделов, руководимых Ремом Викторовичем и Сергеем Михайловичем, и связанного, немного косвенно, с иммунологией Дмитрия Викторовича Чудакова. Но вот место Юрия Петровича, я думаю, будет очень велико. Итак, я закончу на том, с чего начал. Хочу пожелать Юрию Петровичу новых успехов на поприще молекулярной биологии и иммунологии, и призываю всех присутствующих голосовать «за».

**Председатель (Иванов В.Т.):** Кто ещё хотел бы добавить к тем соображениям, которые уже прозвучали? С вашего позволения, я хочу закончить общую дискуссию и передаю слово, и последняя возможность для Юрия Петровича выйти на трибуну и завершить дискуссию. Последнее слово.

**Соискатель (Рубцов Ю.П.):** Большое спасибо всем, кто пришел на защиту. Я очень благодарен, что Александр Габибович заставил меня защищаться по двум специальностям. Сам бы я этого не делал. На самом деле, благодарности, что я показывал, надо понимать, что всё это зависело не от трех, а от гораздо большего числа людей. И начать, я бы хотел, на самом деле, с моих родителей, Петра Михайловича и Елены Юрьевны, которые, можно сказать, с рождения, привили мне любовь к науке. И я с детства знал, что буду заниматься молекулярной биологией, не было никаких вопросов. Я писал, что хочу вывести новую породу коров, и что-то в подобном роде. Без этого мой путь был бы гораздо более извилистым. А так, я оказался в лаборатории Андрея Вартапетяна, который привил мне любовь к правильно поставленным экспериментам, с использованием большого количества контролей. Потом, благодаря воле случая, я, сам того не понимая, оказался в лаборатории Саши Руденского. Правильно сказали, что мне повезло. Просто обстановка, в которой я оказался, превратила меня из молекулярного биолога в иммунолога в течение 4 или 5 лет, чего я от себя никак не ожидал. Были и свои взлеты и падения, я, конечно, очень благодарен тому коллективу, который был в лаборатории Руденского. Конечно, отдельная благодарность коллективу из МГУ и Всеволоду Арсеньевичу, и кафедре, что меня приютила в непростое время. Я получил там много разного по своей направленности опыта, который в основном был положительным. Ещё я бы хотел поблагодарить Александра Габибовича и ИБХ, которые дают мне возможность развиваться и эволюционировать дальше. Спасибо всем членам совета, оппонентам, рецензентам, большое спасибо.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Дальше пошли уже формальные шаги, которые, в общем, надо проделать. Дальше мы выбираем счетную комиссию. Обычно в составе трех человек. Но сегодня у нас расширенный состав, поэтому я предлагаю увеличить, расширить состав счетной комиссии до 4, и для этого включить в счетную комиссию дополнительного участника из числа тех, кто уже добавился в ходе открытого голосования. И у меня уже созрело некое конкретное предложение, уже согласованное, и я довольно смело предлагаю его вашему вниманию. 4 человека, Гудима Георгий Олегович, как раз представитель той когорты, которая влилась в совет сегодня утром, Дзантиев Борис Борисович, Белогуров Алексей Анатольевич и Олейников Владимир Петрович. 4 человека, есть предложение в таком составе избрать нашу счетную комиссию. Есть какие-то изменения, отводы, вряд ли самоотводы, поскольку все у нас согласовано? Но тем не менее. Внимательно смотрю на зал.

**Ученый секретарь (Олейников В.А.):** Предлагаю Владимира Петровича заменить на Владимира Александровича.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Да, прошу прощения за огрех. Попутал Владимира Петровича и Владимира Александровича. Других изменений нет? Прошу голосовать за состав счетной комиссии. Кто «за»? Кто «против»? Кто воздержался? Счетная комиссия избрана. И тогда я бы объявил перерыв на голосование. Перед перерывом есть смысл обсудить проект заключения. Обычно мы смотрим, есть ли какие-то замечания. И готовимся к голосованию, которое нам предстоит по поводу проекта заключения. Есть у членов ученого совета какие-то замечания по поводу проекта заключения? Так, не вижу. Тогда мы, по-видимому, готовы голосовать за этот проект заключения в том виде, в котором он был предложен. Тогда я объявляю перерыв. Прошу не расходиться. Счетная комиссия оперативно выполнит свою обязанность, и мы быстро услышим итоги голосования.

*(Проходит тайное голосование).*

Так, дорогие коллеги, прошу занимать места. Давайте выслушаем итоги голосования, сидя в креслах. Это более торжественно и правильно. Уважаемая счетная комиссия, все ждут. Кажется, подсчет окончен, прошу внимания.

**Ученый секретарь (Олейников В.А.):** Так, господа, коллеги. Значит, у нас результаты подсчета. Счетная комиссия отработала. Розданы бюллетени. Присутствует 27, розданы в 27 бюллетеней, в урне оказалось – 27. «За» - 26, «против» - нет, недействительных -1.

**Председатель (Иванов В.Т.):** Нам ещё предстоит сделать два действия перед тем как поздравить диссертанта с успехом. Кто за то, чтобы утвердить результаты голосования? Кто «за»? Кто «против»? Вот теперь можно поздравить с успешной защитой. И еще одно открытое голосование по поводу проекта заключения. У нас нет предложений по поводу

его редакции. Оно довольно стандартное. Кто за то, чтоб его утвердить? Кто «за»? Кто «против»? Мы и это сделали. Спасибо всем за работу, до следующих встреч.

**Ученый секретарь (Олейников В.А.):** Юрий Петрович, примите наши поздравления!

Председатель  
диссертационного совета



академик РАН Иванов В.Т.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников В.А.