

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Израельсона Марка Александровича «Организация адаптивного иммунитета долгоживущего грызуна *Spalax galili*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология».

Иммунная система является одним из ключевых компонентов живого организма. Благодаря своей возможности с высокой специфичностью распознавать инфекционные и опухолевые агенты - она является важнейшим фактором защиты организма. Однако, как и большинство систем организма, она также подвержена старению. Ключом к пониманию процессов старения может стать изучение долгоживущих немодельных объектов. Характеристике адаптивного иммунитета такого организма и посвящена работа Марка Израельсона.

В первую очередь огромный интерес представляет выбранный объект - *Spalax galili*, слепыш, для которого характерна высокая продолжительность жизни по сравнению с другими грызунами схожих размеров, а также отсутствие спонтанного возникновения злокачественных новообразований. Ранее адаптивный иммунитет этих животных не был исследован с такой глубиной, поэтому работа имеет высокое фундаментальное значение. Кроме того, в рамках работы созданы молекулярно-биологические методы, биоинформатические референсы и подходы, которые имеют практическую значимость для последующих исследований в области.

Диссертационная работа Израельсона М.А. построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, раздела цели и задачи, раздела материалы и методы, результатов, выводов, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 135 страницах, содержит 32 рисунка, 6 таблиц в основной части и 3 таблицы в приложении. Список литературы включает 184 источника. Материал Диссертации изложен последовательно. Исследование проведено на высоком методологическом уровне, проделан большой объем работы. Надежность и достоверность полученных данных обеспечивается применением современных молекулярно-биологических и аналитических методов, а также разработанного лабораторией оригинального программного обеспечения.

Диссертационная работа носит полный и законченный характер - как в научном плане, так и в оформлении. Результаты диссертационной работы были

опубликованы в четырех зарубежных научных журналах, а также доложены в виде устного доклада на престижной международной конференции.

В обзоре литературы автор дает необходимый объем информации о Т-клеточном и В-клеточном иммунитете, включая структуру соответствующих рецепторов, описание процессов созревания и активации лимфоцитов и функциональной роли различных популяций. Затем идет описание актуальных данных касательно возрастных изменений адаптивного иммунитета. В заключение автор приводит примеры нетипичных механизмов, обнаруженных у не модельных объектов, обосновывая тем самым актуальность исследования долгоживущих грызунов. В Разделе цели и задачи Марк формулирует поставленную перед выполнением диссертационной работы цель и указывает какие задачи были решены для их достижения. Раздел, посвященный материалам и методам, содержит информацию об исследуемых группах животных, о применяемых в ходе выполнения работы молекулярно-биологических методах и достаточно полно отображает методическую базу, использованную в работе.

Раздел результаты состоит из 12 глав, которые последовательно и логично описывают наблюдения сделанные в ходе работы. Вначале автор на мышинных моделях подбирает методы оценки разнообразия Т-клеточных репертуаров, затем описывает разработанный им метод получения кДНК библиотек иммунных репертуаров слепышей. Затем автор описывает создание референса, описывающего гены участвующие в VDJ-рекомбинации при созревании Т и В-клеточных рецепторов, проводя филогенетическое сравнение с генами мыши и человека. После чего автор исследует динамику разнообразия Т-клеточных рецепторов с возрастом у слепыша и показывает удивительный результат - разнообразие не снижается с возрастом. Затем, в поисках ответа на вопрос о природе такого наблюдения, автор показывает, что тимус слепышей уменьшается в размере, и переходит к анализу свойств репертуара Т-клеточных рецепторов и делает вывод о вероятной клональности наивного Т-клеточного репертуара. Затем автор уделяет внимание поиску канонических альфа цепей Т-клеточных рецепторов, показывая их отсутствие у слепыша и по косвенным признакам предполагает наличие других последовательностей, выполняющих схожую функцию. Следующим этапом работы был сравнительный анализ транскриптомных данных в результате которого было показано, что Т-клетки слепыша вероятно слабо-дифференцированы при пролонгированном гомеостазе наивных клеток. Наконец автор переходит к анализу репертуаров иммуноглобулинов, показывая, что также, как и в случае клеточного

иммунитета, гуморальный иммунитет идет по пути отсутствия формирования более специализированного иммунного ответа.

Заключение о соответствии диссертации требованиям ВАК РФ.
Диссертационная работа Израельсона Марка Александровича «Организация адаптивного иммунитета долгоживущего грызуна *Spalax galili*», соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям. Диссертация соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. №748; 29.05.2017 г. №650; 20.03.2021 г. №426; 11.09.2021 №1539; 26.09.2022 № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология».

Официальный оппонент:

Директор Института изучения старения,
ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат биологических наук (03.03.01 - физиология,
14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология).

Тел. +7 953 530 12 42, achurou@yandex.ru



Алексей Викторович Чуров



Справочные данные:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1, тел: +7 (495) 434-05-43, +7 (495) 434-14-22, rsmu@rsmu.ru .