

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Овчинниковой Лейлы Александровны «Структурно-функциональный анализ В-клеточного репертуара при рассеянном склерозе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - «Молекулярная биология»**

Диссертационная работа Овчинниковой Л.А. посвящена исследованию роли В-клеточного звена в развитии рассеянного склероза. В данной работе особое внимание уделяется поиску новых потенциальных аутоантигенов, на которые образуются аутоантитела при рассеянном склерозе и изучению особенностей развития субпопуляции транзистентных В-регуляторных клеток. Тематика диссертационного исследования безусловно является актуальной и значимой, так рассеянный склероз крайне сложно диагностируется на ранних этапах. Имеется потребность в новых потенциальных биомаркерах, которые возможно позволят в будущем существенно улучшить диагностику данного заболевания. При этом, этиология и молекулярные механизмы развития данного заболевания до конца не ясны. Тщательное изучение отдельных субпопуляций В-клеток способно заполнить существующие пробелы в знаниях и способствовать улучшению терапии данного заболевания.

В автореферате Овчинникова Л.А. последовательно описывает результаты проведенного исследования. В первой части работы Овчинникова Л.А. применила технологию PhIP-Seq для идентификации новых аутоантигенов при рассеянном склерозе. Использование данной технологии подразумевает создание фаг-дисплейной библиотеки потенциальных антигенов. Для создания такой библиотеки потребовалось оптимизировать метод амплификации сложных матриц в каплях эмульсии (эмПЦР). Далее автор описывает процесс создания библиотеки в фаговом векторе и верификацию функциональности получаемых фаговых частиц для отбора антиген-специфичных клеток. Функциональность фаговых частиц для отборов

антиген-специфичных антител проверяется автором при помощи малой модельной библиотеки фагов на сыворотках крови доноров. Далее автор описывает процесс отбора потенциальных аутоантигенов у пациентов с рассеянным склерозом. Несмотря на высокую гетерогенность антител у пациентов с рассеянным склерозом, Овчинниковой Л. А. удалось идентифицировать панель потенциальных аутоантигенов. Присутствие аутоантител к отобраным антигенам у пациентов с рассеянным склерозом было успешно верифицировано на расширенной выборке пациентов. Для оценки диагностической ценности отобранных аутоантигенов, автором был применен ROC-анализ.

Вторая часть исследования посвящена исследованию транзистных регуляторных В-клеток с фенотипом  $CD19+CD24^{high}CD38^{high}$  у пациентов с рассеянным склерозом. В этой части работы приводятся данные, демонстрирующие замедленное созревание популяции транзистных регуляторных В-клеток при развитии рассеянного склероза. Автором было обнаружено пониженное содержание гипермутаций в вариабельных фрагментах тяжёлой цепи репертуара иммуноглобулинов данной субпопуляции. Количество клеток  $CD19+CD24^{high}CD38^{high}$  среди общего пула В-клеток было значительно увеличено у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми донорами. На основании полученных данных, Овчинникова Л.А. высказывает предположение, о том, что повышение количества транзистных регуляторных В-клеток компенсирует нарушенное созревание данной субпопуляции.

Результаты, представленные в данной работе расширяют понимание молекулярных механизмов, приводящих к развитию рассеянного склероза и углубляют существующие знания об антительном ответе при развитии данного заболевания. По материалам диссертационной работы было опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах.

В качестве замечания, не снижающего общего впечатления от работы отмечу, что рассеянный склероз характеризуется воспалением в центральной нервной системе и для его диагностики в том числе исследуют спинномозговую жидкость. Исследование антительного ответа в спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом могло бы дополнить данную работу.

Таким образом, можно заключить, что работа Овчинниковой Лейлы Александровны соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539; 26.09.2022 г. № 1690; 26.01.2023 г. № 101; 25.01.2024 № 62). Уровень и качество исследований, представленных в автореферате Овчинниковой Л.А., показывают, что автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология».

Младший научный сотрудник  
Лаборатории молекулярной нейрогенетики  
и врожденного иммунитета,  
Национального исследовательского центра  
«Курчатовский институт»,  
Москва, пл. Академика Курчатова, д. 2 стр. 1  
к.б.н. Марков Дмитрий Дмитриевич  
Тел: +7 (499) 196-02-11  
e-mail: molgenebio@gmail.com

Марков Д.Д.  
23 декабря 2024

Подпись Маркова Дмитрия Дмитриевича заверяю  
Главный Ученый секретарь  
Национального исследовательского центра  
«Курчатовский институт»



Борисов К.Е.