

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы  
Блиновой Варвары Глебовны  
«Пролиферативная и супрессорная активность регуляторных Т-клеток человека  
с селективной экспрессией сплайс-вариантов FoxP3»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.4. Биохимия

Диссертационная работа Блиновой Варвары Глебовны посвящена изучению пролиферативной и супрессорной активности регуляторных Т-клеток (Трег) человека. Трег занимают центральное место в регуляции силы и продолжительности иммунного ответа и играют значительную роль в подавлении аутоиммунных реакций. Необходимым для их функционирования является белок, транскрипционный фактор FoxP3. Течение некоторых иммунопатологических состояний, в т.ч. ряда аутоиммунных заболеваний, сопровождается понижением количества и нарушением функции Трег. Перспективы использования данных клеток в качестве клеточного продукта сопряжены с рядом сложностей, включающими необходимость получения увеличенного количества клеток и восстановления их нарушенной функции. В работе Блиновой В.Г. для направленного изменения активности Трег был разработан подход, основанный на модуляции альтернативного сплайсинга пре-мРНК FoxP3. Это сделало возможным изучить влияние индукции индивидуальных сплайс-вариантов FoxP3 на динамику пролиферации и супрессорные механизмы данных клеток.

О высокой научной новизне работы свидетельствуют следующие данные: выявлены изменения в профиле четырех экспрессируемых сплайс-вариантов FoxP3 (с делециями экзона 2 и/или 7; а также полноразмерного) у пациентов с рассеянным склерозом, боковым амиотрофическим склерозом и болезнью Шегрена по сравнению со здоровыми донорами. Повышение уровней мРНК сплайс-вариантов с делециями и понижение уровня экспрессии полноразмерного сплайс-варианта FoxP3 в клетках пациентов соотносилось с понижением количества Трег в периферической крови. Кроме того, впервые для получения четырех индивидуальных сплайс-вариантов FoxP3 подобраны последовательности переключающих сплайсинг олигонуклеотидов и их комбинации. Впервые показано, что использование двух 36-членных олигонуклеотидов является оптимальным для обеспечения эффективной трансфекции клеток и селективности действия данных молекул, индуцирующих экспрессию индивидуальных сплайс-вариантов. Впервые были охарактеризованы Трег, экспрессирующие сплайс-вариант с делецией экзона 2, с делецией экзона 7, с делецией обоих экзонов и полноразмерный сплайс-вариант, содержащий все экзоны. Направленная делеция экзонов привела к понижению супрессорной и пролиферативной активности, в то время как индукция экспрессии полноразмерного варианта была ассоциирована с увеличением пролиферативной и супрессорной активности. Модуляция альтернативного сплайсинга, кроме того, позволила выявить различия в иммунофенотипе Трег, экспрессирующих индивидуальные сплайс-варианты: анализу подвергались маркёры, ассоциированные с идентификацией популяции Трег, с супрессорной активностью и стабильностью данных клеток.

Разработанный и успешно примененный подход, позволяющий увеличить пролиферативную и супрессорную активность Трег, представляет собой большой шаг к разработке клеточного продукта на основе Трег.

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, обоснованы и подтверждены фактическим материалом, выводы соответствуют поставленным задачам. По результатам исследования опубликовано 12 работ, из которых 6 статей в рецензируемых научных журналах и 6 публикаций в трудах конференций.

Замечания:

1. Отсутствует обоснование выбора набора индивидуальных цитокинов для детекции цитокинового профиля Трег и интерпретация результатов.
2. Работа изобилует аббревиатурами. Не лишним был бы список сокращений.
3. В автореферате имеются опечатки. Например, на странице 10 десятичные знаки отделены точками, а не запятыми.

Представленные замечания не умаляют достоинств работы Блиновой Варвары Глебовны. Высокий уровень проведенного исследования, а также обоснованность сделанных выводов не вызывают сомнений. Материал автореферата отображает материал диссертации.

На основании материала автореферата можно заключить, что диссертационная работа Блиновой Варвары Глебовны «Пролиферативная и супрессорная активность регуляторных Т-клеток человека с селективной экспрессией сплайс-вариантов FoxP3» по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости полученных результатов соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления от 25.10.2024), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв подготовил:

22.01.2026



Киямова Рамзия Галлямовна

Доктор биологических наук (по специальности 03.01.03 Молекулярная биология), профессор (по специальности 1.5.4. Биохимия)

Заведующий кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии

Института фундаментальной медицины и биологии

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

Адрес: 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18,

Телефон: (843) 233-42-15,

Эл. почта: rgkiyamova@kpfu.ru, kiyamova@mail.ru.

