

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Максимовой Александры Александровны на тему «Характеристика функциональных фенотипов и фиброгенной активности макрофагов человека *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Согласно современным представлениям, макрофаги, представляющие собой гетерогенную популяцию клеток, участвуют в регуляции множества процессов в организме, включая репарацию и фиброз. В отличие от экспериментальных животных, макрофаги человека и их фиброгенная активность изучены недостаточно. В то же время характеристика фенотипов макрофагов с выраженными про- или антифиброгенными свойствами представляет и фундаментальный, и практический интерес, поскольку стимуляция того или иного фенотипа является перспективным подходом для лечения заболеваний, связанных с нарушением фибротического процесса. На сегодняшний день имеются единичные работы, в которых продемонстрирован *in vitro* профиброгенный потенциал M2a и антифиброгенный – M1 и M2c макрофагов человека. При этом фиброгенный потенциал макрофагов, которые формируются в результате эффероцитоза, ранее не изучался, хотя апоптоз является неотъемлемой частью фиброгенеза. Вышеперечисленное определяет актуальность диссертационной работы Максимовой А.А., в которой детально охарактеризованы макрофаги с M1 и M2 фенотипами (в том числе M1, M2a, M2c и M2 фенотип, индуцированный эффероцитозом).

Автору удалось получить ряд важных результатов, касающихся особенностей формирования функциональных фенотипов макрофагов под влиянием дифференцировочных и поляризующих сигналов. Так, впервые показано, что M-CSF-дифференцированные M1 макрофаги отличаются более низким уровнем экспрессии CD86 и продукции IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, TNF α по сравнению с GM-CSF-дифференцированными аналогами, в то время как M2 макрофаги, независимо от дифференцировочного фактора (M-CSF/GM-CSF), демонстрируют высокий уровень экспрессии M2-ассоциированных маркеров (CD163, MerTK) и более низкий уровень продукции IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN γ . Автором показано, что макрофаги M2 фенотипа - независимо от дифференцировочного и поляризующего стимула - отличаются от оппозитного M1 фенотипа сниженной способностью стимулировать пролиферативный ответ аллогенных Т-лимфоцитов. Эти наблюдения позволили обосновать первый, второй и третий выводы, а также

первое положение, выносимое на защиту. Выводы обоснованы, принципиальных замечаний нет.

Существенную часть исследования составляет изучение про/антифиброгенных свойств функциональных фенотипов макрофагов. Автором исследована продукция факторов, влияющих на процесс синтеза/деградации внеклеточного матрикса, а также влияние макрофагов на функциональную активность фибробластов. Впервые показано, что М-CSF-дифференцированные макрофаги, независимо от дальнейшей поляризации, характеризуются высоким уровнем продукции матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9), крайне низким уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и высоким соотношением MMP-9/TIMP-1, в то время как GM-CSF-дифференцированные макрофаги отличаются низким соотношением MMP-9/TIMP-1, величина которого варьирует в зависимости от поляризующего стимула (максимум - M2c(Dex) и минимум - M2(LS)). Получены новые данные о том, что макрофаги человека различных функциональных фенотипов способны продуцировать коллаген I типа, и выявлена зависимость уровня секреции коллагена от условий дифференцировки (M-CSF/GM-CSF). Установлено, что среди М-CSF-дифференцированных макрофагов наиболее активными продуцентами коллагена I типа являются M2c(Dex) и M2a(IL-4), среди GM-CSF-дифференцированных макрофагов – M2(LS). Впервые продемонстрировано стимулирующее влияние растворимых факторов различных фенотипов GM-CSF-дифференцированных макрофагов на пролиферативный ответ (с максимумом в присутствии M2c(Dex)) и дифференцировку дермальных фибробластов (с наиболее выраженным эффектом в случае M2(LS)). Полученные результаты легли в основу четвертого и пятого выводов, а также второго положения, выносимого на защиту. Выводы логически вытекают из представленных в автореферате данных, обоснованы и подводят итог проделанной работе.

Несомненный интерес представляет характеристика макрофагов, обозначенных как M2(LS), поляризованных в M2 направлении в результате эффероцитоза. В работе показано, что макрофаги с данным фенотипом проявляют характерную для M2 фенотипа низкую аллостимуляторную активность, но при этом отличаются от других M2 клеток более высоким уровнем продукции TGF- β 1, VEGF и ангиогенина, а также выраженным стимулирующим эффектом на дифференцировку фибробластов и продукцию коллагена, что характеризует данный фенотип преимущественно как профиброгенный.

Полученные результаты обладают теоретической и практической значимостью, поскольку расширяют и углубляют представления о пластичности макрофагов человека, в частности, изменении их функционального фенотипа в зависимости от дифференцировочного (M-CSF или GM-CSF) и поляризующего стимулов (LPS, IFN- γ , IL-4, дексаметазон, эффероцитоз). Кроме того, исследование Максимовой

А.А существенно дополняет данные о регуляторном влиянии различных функциональных фенотипов макрофагов на фиброгенез.

Результаты исследования опубликованы в российских и зарубежных журналах, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, РИНЦ (7 работ по теме диссертации, в том числе 5 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ), обсуждены на научных конференциях и форумах, получен патент РФ. Автореферат отвечает требованиям ВАК РФ, информативен, структурирован. Замечаний по автореферату нет.

Таким образом, содержание автореферата демонстрирует, что представленная к защите работа Максимовой Александры Александровны «Характеристика функциональных фенотипов и фиброгенной активности макрофагов человека *in vitro*» является самостоятельной законченной научной квалификационной работой. По актуальности, новизне и уровню исследования работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.08.2013 г. № 842 (ред. От 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Максимова Александра Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Доктор биологических наук,
доцент кафедры анатомии человека

 А.И. Лебедева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

E-mail: Jeol02@mail.ru

Телефон: 8(347) 293-42-35

10.11.2021

Подпись заверяю

