

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.б.н., доцента Филипповой Юлии Юрьевны на диссертационную работу Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

**Актуальность темы исследования.** Актуальность темы диссертационного исследования Гурьяновой С.В. не вызывает сомнений в связи с важностью поиска и разработки инновационных препаратов, которые могли бы быть эффективно использованы для профилактики и терапии социально значимых заболеваний, включая онкологические, аутоиммунные, аллергические и инфекционные. Среди различных химических соединений, обладающих биологической активностью, особый интерес исследователей вызывают молекулы бактериального происхождения, которые могут оказывать как противомикробное действие, так и проявлять иммуномодулирующие эффекты. Биорегуляторы бактериального происхождения участвуют в процессах репликации, экспрессии генов, эпигеномных и пост-трансляционных модификациях эукариотических клеток, осуществляя тесную связь между микробиомом и хозяином. Они вовлечены в широкий спектр функций хозяина, от регуляции иммунной системы до участия в метаболических путях и поддержания нормальной работы желудочно-кишечного тракта. Бактериальные биорегуляторы помогают в обучении иммунной системы, способствуя развитию толерантности к симбиотическим микроорганизмам и поддержанию иммунного ответа против патогенов. Разнообразие и сложность взаимодействий между бактериальными биорегуляторами и клетками организма хозяина являются ключевыми аспектами понимания микробной экологии человека и её влияния на здоровье. Клеточные и молекулярные механизмы взаимодействия между бактериальными биорегуляторами и иммунной системой хозяина требуют тщательного изучения, что будет способствовать разработке персонализированных медицинских подходов к профилактике и лечению иммуноопосредованных патологий.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Гурьяновой С.В. является актуальным и перспективным научным исследованием в области фундаментальной и клинической иммунологии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертация Гурьяновой С.В. является законченной научно-квалификационной работой с тщательно спланированным дизайном исследования, большим объемом экспериментального материала, корректным использованием современных методов исследования, глубоким анализом полученных данных и их адекватной статистической обработкой.

Всесторонний анализ механизмов воздействия биорегуляторов бактериального происхождения на иммунный гомеостаз в исследованиях *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*, а также применение комплекса современных иммунологических, биохимических, гистологических, молекулярно-генетических методов и подходов молекулярной и клеточной биологии, биоинформатики и системной биологии позволили автору сформулировать научные положения, выводы и практические рекомендации, обоснованность которых не вызывает сомнений.

Результаты диссертационного исследования были успешно апробированы на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня.

**Достоверность и новизна полученных результатов.** Результаты диссертационной работы обладают достоверностью и научной новизной, что определяется использованием комплексных методологических подходов к проведению исследований, их выполнением на высокотехнологичном современном оборудовании.

Автором получены приоритетные данные фундаментального характера, раскрывающие новые аспекты воздействия биорегуляторов бактериального происхождения (глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) и липополисахарида (ЛПС)) на клеточные и молекулярные механизмы поддержания иммунного гомеостаза организма человека в норме и при аллергических, аутоиммунных и инфекционных патологиях.

Впервые была показана эффективность применения препаратов на основе ГМДП для профилактики острых респираторно-вирусных инфекций и аллергического воспаления.

Впервые установлено, что монотерапия мурамилпептидом в период ремиссии купирует клинические проявления псориаза, значительно увеличивает безрецидивный период в 98 % случаев; определены возможные клетки-эффекторы для данного процесса.

Важным открытием для создания препаратов, применяемых в онкологии, стало обоснование способности биорегуляторов бактериального происхождения регулировать сигнальные пути, ответственные за реализацию эффекторной функции естественных киллеров.

Несомненную новизну и фундаментальную значимость имеют полученные автором данные о регуляции воспаления ГМДП и ЛПС на уровне экспрессии генов специфических рецепторов и эффекторных молекул (адаптерных белков, цитокинов, хемокинов) в клетках врожденной иммунной системы.

Наконец, результаты изучения эффективности действия биорегуляторов бактериального происхождения на иммунный гомеостаз в зависимости от их структурно-функциональных особенностей, несомненно, имеют практическую значимость при разработке новых лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний с иммунными нарушениями.

**Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования.**

Работа значительно дополняет и расширяет концепцию о роли биорегуляторов бактериального происхождения в модуляции воспалительных процессов разного генеза. Биорегуляторы бактериального происхождения рекомендованы автором к использованию в качестве перспективных средств для разработки новых способов фармакологической терапии иммуноопосредованных патологий.

Научно-практическая значимость исследования подтверждается внедрением результатов исследования в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры биологии и общей генетики Медицинского института РУДН, кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликована 41 научная работа, в том числе 25 статей индексируются в международных базах данных Web of Science и Scopus; 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ по специальности 3.2.7. Иммунология.

**Оценка содержания работы.** Структура диссертации Гурьяновой С.В. традиционна и соответствует современным стандартам работ такого уровня. Она состоит из введения, пяти глав, включая обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 291 странице машинописного текста и иллюстрирована 16 таблицами и 44 рисунками. Библиография включает 708 источников.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, излагает цель и задачи, описывает новизну, теоретическую и практическую значимость работы, представляет положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы хорошо структурирован и полностью отражает текущее состояние проблемы исследования. Автор максимально подробно освещает современные представления об известных на сегодняшний день биорегуляторах бактериального происхождения: описывает их химические свойства и биологическое действие на микроорганизмы, дает характеристику лекарственных средств на основе микробных биорегуляторов, их биодоступности, безопасности, иммуномодулирующей активности и клинической эффективности. Кроме того, в обзоре рассмотрены структурные и эволюционные особенности основных молекул врожденного иммунитета, посредством которых биорегуляторы могут реализовывать свое действие.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание использованных в работе оборудования, материалов и реактивов, особенностей выполнения экспериментальной части работы на животных, получения и подготовки образцов биологического материала от людей, а также аналитические методы, использованные в диссертационной работе. Структура практической части работы представлена понятно и иллюстрирована дизайном исследования в виде блок-схемы. Применяемые методы исследования адекватны поставленным задачам, являются современными и позволяют получить достоверные результаты.

В трех главах результатов собственных исследований изложен комплексный анализ и детальная интерпретация данных, полученных в ходе выполнения работы. Автор последовательно рассматривает иммуотропные эффекты биорегуляторов бактериального происхождения в экспериментальной модели аллергического воспаления, показатели их клинко-иммунологической эффективности при вирусных и бактериальных инфекциях, а также возможные эпигенетические механизмы их действия на различные субпопуляции клеток иммунной системы.

В разделе «Заключение» автор подводит итог проведенных исследований и обсуждает их результаты с точки зрения современных представлений о механизмах иммунного гомеостаза.

Выводы работы обоснованы, логичны, вытекают из поставленных задач и полученных результатов.

Автореферат диссертации полностью отражает материалы диссертационной работы.

**Достоинства и недостатки исследования.** Диссертация Гурьяновой С.В. носит целостный и завершённый характер, её оформление соответствует требованиям ГОСТа. Материалы диссертации опубликованы в полном объеме в изданиях, включенных в перечень ВАК и международные реферативные базы.

Принципиальных замечаний по структуре и оформлению диссертации нет, но в процессе ознакомления возникли *вопросы*, которые носят дискуссионный характер:

1. Какой из изученных в работе биорегуляторов бактериального происхождения: ГМДП или ЛПС, является наиболее универсальным и клинически эффективным для рассмотренных Вами иммуноопосредованных патологий?

2. С помощью каких механизмов может длительно (до года) поддерживаться иммуномодулирующее действие ГМДП для профилактики ОРВИ, при его однократном курсовом применении в течение 10 дней?

**Заключение.** Диссертация Гурьяновой Светланы Владимировны на тему: «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения»,

представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена проблема по разработке и обоснованию новых подходов к подавлению воспалительной реакции при моно- или комплексной терапии иммуноопосредованных патологий с помощью биорегуляторов бактериального происхождения, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов диссертационная работа Гурьяновой С.В. полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм. и доп. от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Гурьянова Светлана Владимировна, достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент,  
профессор кафедры микробиологии, иммунологии  
и общей биологии биологического факультета  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Челябинский государственный университет»,  
д.б.н., доцент



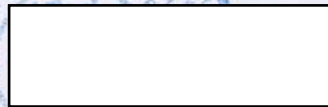
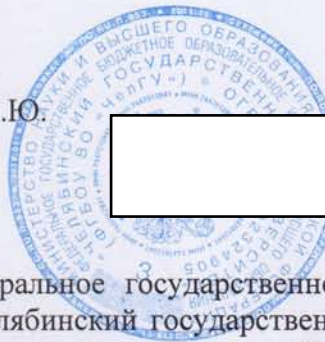
Ю.Ю. Филиппова

«30» августа 2024 г.

Подпись д.б.н., доцента Филипповой Ю.Ю.

ЗАВЕРЯЮ

Начальник ОК ФГБОУ ВО «ЧелГУ»



Н.А. Зудова

Название и адрес учреждения: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»), 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д.129, Тел. +7(351)799-71-29, E-mail: [odou@csu.ru](mailto:odou@csu.ru), сайт: <https://www.csu.ru/>

Отзыв официального оппонента Филипповой Ю.Ю. поступил «17» сентября 2024 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

[Redacted]

Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента Филипповой Ю.Ю. ознакомлена «17» сентября 2024 года

Соискатель

[Redacted]

С.В. Гурьянова