

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., проф. Гейна Сергея Владимировича 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. На протяжении последних десятилетий наблюдается неуклонный рост инфекционных заболеваний. Лекарственная устойчивость патогенов осложняет борьбу, побежденные ранее вирусные и бактериальные инфекции могут стать неизлечимыми и распространиться по всему миру. В 2013 г. профессиональное медицинское сообщество признало наступление постантибиотиковой эры, а в 2014 году Всемирная организация здравоохранения выпустила доклад, в котором предупредила об ужасных последствиях: самые обычные инфекции могут стать смертельными в связи с повышением вирулентности микроорганизмов и появлением штаммов, устойчивых ко всем известным антибиотикам. По прогнозам учёных, к 2050 году смертность от антибиотикоустойчивых штаммов бактерий составит 10 миллионов человек в год, и превысит смертность от онкологических заболеваний. Внедрение новых антимикробных препаратов и клинические испытания занимают много времени, при этом мутации в бактериях и вирусах происходят быстрее и существующие способы терапии оказываются недостаточно эффективными. Для решения этой проблемы требуются новые подходы, основанные на возможности регулирования направления и интенсивности иммунного ответа на основе комплексного изучения микробиома, генома, транскриптома, метаболома в состоянии здоровья и у пациентов с различными заболеваниями с целью терапии и профилактики социально-значимых заболеваний.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Гурьяновой Светланы Владимировны, посвященная определению иммунологических и молекулярно-биологических факторов в регуляции иммунного гомеостаза для профилактики и терапии аллергических и инфекционных заболеваний, отвечает критерию актуальности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация представляет собой законченный научно-квалифицированный труд. Работа выполнена на

значительном количестве экспериментального материала, достаточном для обоснования научных положений, выводов и практических рекомендаций. Автором использованы современные методы исследования, адекватные поставленным задачам и цели. Полученные данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Выводы аргументированы и соответствуют научным результатам.

Достоверность и новизна полученных результатов. Работа написана грамотным научным языком, в обзоре литературы представлен обширный анализ современного состояния проблемы, полученные результаты и их обсуждение изложены логично, выполнен глубокий анализ провоспалительных и противовоспалительных факторов при воздействии биорегуляторов бактериального происхождения в исследованиях *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*, полученных на основе комплексного подхода. В качестве биорегуляторов бактериального происхождения использовались фрагменты клеточных стенок бактерий: глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) и его производные, а также липополисахарид (ЛПС), узнаваемые поверхностными и цитозольными рецепторами соответственно, а также бактериоцин низин, не специфически взаимодействующий с клеточными мембранами на основе электростатического взаимодействия и амфифильности.

В диссертационной работе впервые дана развернутая оценка механизмов регуляции аллергического воспаления в экспериментальной модели бронхиальной астмы, показан защитный эффект ЛПС и ГМДП при использовании их до сенсибилизации, а также негативное воздействие ЛПС и ГМДП на аллергическое воспаление в случае их совместного введения с аллергеном.

Гурьяновой С.В. впервые дана развернутая оценка фенотипических изменений субпопуляций дендритных клеток при воздействии ЛПС, ГМДП и норадреналина и бактериоцина низина.

Впервые обнаружено влияние глюкозаминилмурамилдипептида на увеличение разнообразия представителей микробиологического сообщества слизистых полости рта в норме и при кариозной патологии.

Впервые определен механизм эффективности глюкозаминилмурамилдипептида для профилактики обострений псориаза.

Впервые показано что механизм действия глюкозаминилмурамилдипептида в предотвращении тяжелого течения острого респираторного заболевания заключается в увеличении функциональной активности эффекторных клеток врожденного иммунитета.

Впервые обнаружена способность норадреналина уменьшать индуцированный липополисахаридом или мурамилпептидом повышенный уровень нейтрофильных пептидов человека.

Впервые предложен комплексный подход к контролю иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения посредством модулирования интенсивности экспрессии генов рецепторов врожденного иммунитета TLR4 и NOD2 с отложенной по времени негативной регуляцией на основе увеличения экспрессии генов A20 и ATF3, продукты которых ограничивают воспаление.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования. Полученные в ходе работы данные существенно дополняют и расширяют принятые на современном этапе представления о механизмах регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения, что может стать теоретической основой для более основательной оценки воздействия бактериальных биорегуляторов на микробиом слизистых ротовой полости, на фенотипические и функциональные характеристики иммунокомпетентных клеток.

Особую значимость имеет факт установления влияния ЛПС и ГМДП на разнонаправленные процессы при воспалении, что позволяет раскрыть механизм терапевтической активности ГМДП при псориазе в период ремиссии.

Получены новые данные о влиянии мурамилпептидов, ЛПС и низина на продукцию цитокинов, а также ростовых факторов, что имеет прикладное значение, так как на их основе могут быть разработаны новые лекарственные средства, а также схемы терапии и профилактики социально-значимых заболеваний.

Результаты работы внедрены в научно-исследовательскую деятельность кафедр медицинского института РУДН, в учебный процесс кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН и кафедры клинической

иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС и в ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России.

Публикации. По теме диссертации опубликована 41 научная работа, из которых 25 индексируются в Web of Science или Scopus; 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ; 13 публикаций – в материалах научных конференций.

Оценка содержания работы. Диссертация изложена на 291 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками и 16 таблицами. Библиографический указатель включает 708 источников, в том числе 80 отечественных и 628 зарубежных.

Во «Введении» дано обоснование выбора темы, изложены цель и задачи для ее реализации, положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы раскрыто современное состояние проблемы, показаны основные сведения об эволюционном развитии механизмов врожденного иммунитета. Подробное описание методик представлено в главе «Материалы и методы исследования». Автором использован достаточный набор современных методик и способов оценки состояния иммунной системы.

Результаты собственных исследований представлены в 3, 4 и 5 главах, а их обобщение изложено в главе «Заключение».

Выводы четко сформулированы, непосредственно вытекают из собственных данных автора и полностью отражают полученные результаты.

Содержание диссертационной работы соответствует теме.

Автореферат диссертации полностью отражает материалы диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. В диссертации присутствует ряд опечаток и мелких неточностей, которые не умаляют значения работы.

Вопросы:

1. Как автор может объяснить корректирующее действие глюкозаминилмурамилдипептида при псориазе, связанное с усилением

продукции IL-12 и снижением продукции IL-4. Известно, что при псориазе аутоиммунный процесс развивается по Th1, Th17 пути с доминированием клеточного иммунитета, а значит препарат будет, по логике, способствовать усилению аутоиммунного воспаления? В связи с чем автор считает IL-4 провоспалительным цитокином, когда известно, что IL-4 способствует снижению активности Th1-хелперов?

2. В таблице 5.1 данные по экспрессии генов сравниваются с контролем, но графы контроль в таблице нет, с чем производились сравнения?

3. Из рис. 5.6 видно, что мурамилпептиды усиливают продукцию мононуклеарами провоспалительных цитокинов, что в принципе объяснимо, но вместе с этим усиливают синтез IL-4 до довольно высоких значений 400 – 500 пг/мл. Как этот феномен можно объяснить?

4. В модели аллергического воспаления автором установлено, что ГМДП снижает уровень IgE (стр. 155), при этом показано, что уровень ГМДП липопид существенно повышает (стр. 14). Известно, что IL-4 является Th2 цитокином, усиливающим секрецию IgE. Как автор может объяснить полученный эффект?

5. На основании чего были выбраны концентрации адреналина и норадреналина? Как выбранные концентрации соотносятся с уровнем адреналина в периферической крови спортсменов в покое и в момент пиковых нагрузок?

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, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, заключающаяся в исследовании разнонаправленного влияния бактериальных биорегуляторов на воспалительные реакции, раскрытии механизма, приводящего к ослаблению воспаления, оценке влияния мурамилпептида на изменение микробиоценоза ротовой полости, получении новых данных о фенотипических изменениях дендритных клеток, основных популяций иммунокомпетентных клеток, связывающих врожденный и адаптивный иммунитет.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Гурьяновой С.В. полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 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,
д.м.н. профессор, директор
Института экологии и генетики микроорганизмов
УрО РАН-филиала ФГБУН «Пермский федеральный
исследовательский центр» УрО РАН



С.В. Гейн

«28» августа 2024 года

Подпись д.м.н., проф. Гейна С.В.
ЗАВЕРЯЮ
Специалист ОК ФГБУН ПФИЦ УрО



М.В. Корепанова

Название и адрес организации: Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр» УрО РАН (ПФИЦ). Адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, д.13, Тел. +7(342)280-74-42, E-mail: info@iegm.ru

Отзыв официального оппонента Гейна С.В. поступил «03» сентября 2024 г.
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлена «03» сентября 2024 г.
Соискатель

С.В. Гурьянова