

ОТЗЫВ

официального оппонента д.б.н., доцента Плеховой Натальи Геннадьевны 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. Серьезной проблемой здравоохранения является рост аллергических и инфекционных заболеваний, наблюдающийся в развитых и развивающихся странах. Появление антибиотикорезистентных штаммов бактерий осложняет лечение инфекционных заболеваний, а также усугубляет возможность развития инфекционных заболеваний при хирургическом вмешательстве. Перечисленные проблемы актуализируют поиск новых подходов в регуляции активности иммунной системы и требуют детального анализа иммунной регуляции в норме и патологии. Представители микробиологического сообщества, населяющие кожные покровы и слизистые человека, оказывают постоянное воздействие на иммунную систему человека, участвуя в формировании гомеостаза. Актуальность работы Гурьяновой С.В. обусловлена выявлением влияния биорегуляторов бактериального происхождения на гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета, детальной оценкой возможных механизмов регуляции воспалительных реакций, нарушение которых может приводить к изменению гомеостаза и патологическим процессам.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, выполненной с применением современных лабораторных методов исследований *in vivo* и *in vitro* на достаточном количестве экспериментального материала. Автором подробно раскрыто современное состояние проблемы, четко изложена методология исследования, полученные данные обработаны математически с использованием адекватных статистических методов. Представленные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации изложены четко и конкретно. Полученные результаты достоверны, выводы аргументированы и отвечают поставленным цели и задачам.

Достоверность и новизна полученных результатов. Степень достоверности результатов основана на достаточном числе наблюдений с использованием современных методов исследования, адекватной статистической обработке полученных результатов. Результаты исследования прошли апробацию на различных научно-практических конференциях, конгрессах, симпозиумах, в том числе с международным участием. Личный вклад Гурьяновой С.В. состоит в участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования: формирование идеи, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, тщательный поиск и анализ современных зарубежных и отечественных источников по исследуемой проблеме,

проведение экспериментальных методов исследования, подготовка публикаций по теме выполненной работы.

В диссертационной работе Гурьяновой С.В. впервые проведен детальный анализ провоспалительных и противовоспалительных факторов при воздействии биорегуляторов бактериального происхождения в исследованиях *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*. Мурамилпептиды и липополисахарид использовались в качестве биорегуляторов бактериального происхождения, воздействующих на иммунокомпетентные клетки через свои специфические рецепторы. Бактериоцин низин использовался как биорегулятор бактериального происхождения, не имеющий специфического рецептора.

В работе впервые:

- показано, что продолжительное воздействие низких доз биорегуляторов бактериального происхождения (глюкозаминилмурамилдипептида и липополисахарида) до воздействия аллергена (овальбумина - OVA) проявляет защитный эффект, а совместное воздействие аллергена с липополисахаридом или мурамилпептидом увеличивает степень тяжести аллергического воспаления;

- показана возможность смещения баланса субпопуляций дендритных клеток с помощью липополисахарида, мурамилпептида и норадреналина и охарактеризованы фенотипические изменения дендритных клеток под действием биорегуляторов бактериального происхождения;

- обнаружено влияние глюкозаминилмурамилдипептида на увеличение разнообразия представителей микробиологического сообщества слизистых полости рта в норме и при кариесе;

- обнаружена способность норадреналина уменьшать индуцированный липополисахаридом или мурамилпептидом повышенный уровень нейтрофильных пептидов человека;

- определен механизм эффективности глюкозаминилмурамилдипептида для профилактики обострений псориаза;

- установлен механизм действия глюкозаминилмурамилдипептида в предотвращении тяжелого течения острого респираторного заболевания, заключающийся в увеличении функциональной активности эффекторных клеток врожденного иммунитета;

- 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.

Работа значительно дополняет и расширяет существующие представления о механизмах регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения, что является теоретической основой для всесторонней оценки воздействия бактериальных биорегуляторов на микробиом слизистых ротовой полости, на фенотипические и функциональные характеристики иммунокомпетентных клеток в норме и в патогенезе воспалительных заболеваний.

Важным моментом является определение влияния липополисахарида и мурамилпептида на разнонаправленные процессы в модели аллергической астмы, что позволяет раскрыть механизм терапевтической активности этих соединений при аллергическом воспалении. Показано, что липополисахарид и мурамилпептид активируют как провоспалительные, так и противовоспалительные факторы, участвующие в поддержании иммунного гомеостаза.

В ходе работы 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 учебный процесс 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, в научно-исследовательскую деятельность кафедры биологии и общей генетики Медицинского института РУДН.

Публикации. По теме диссертации опубликована 41 научная работа, 25 из которых индексируются в международных базах данных Web of Science или Scopus, 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследований прошли апробацию на различных научно-практических конференциях, симпозиумах, съездах, в том числе с международным участием.

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, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками и 16 таблицами. В список литературы включено 708 источников, в том числе 80 отечественных и 628 зарубежных. Работа написана доступным языком, оформлена грамотно.

Во «Введении» автором обоснован выбор темы, сформулированы цель исследования и задачи для ее достижения, положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре подробно

проанализировано современное состояние проблемы, представлены основные сведения о развитии механизмов врожденного иммунитета, приведены данные, доказывающее недостаточное освещение механизмов противовоспалительного действия биорегуляторов бактериального происхождения.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны методы, используемые для выполнения поставленных задач. Их набор достаточен для выполнения иммунологических, молекулярно-биологических, гистологических и биохимических исследований. Надежность и достоверность полученных результатов обусловлены применением корректных методов статистической обработки.

Результаты собственных исследований подробно представлены в 3, 4 и 5 главах и дают исчерпывающее представление о механизмах регуляции провоспалительных и противовоспалительных процессов липополисахаридом и мурамилпептидом.

Полученные в ходе работы данные систематизированы и структурированы в главе «Заключение».

Выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам, основаны на полученных результатах и статистическом анализе значительного количества фактических данных.

Содержание диссертационной работы полностью соответствует теме.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. В целом диссертация «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», выполненная Гурьяновой С.В., является самостоятельным и законченным научным трудом. Позиция автора научного исследования понятна и обоснована. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет тем не менее возникли следующие **вопросы:**

1. Чем был обусловлен выбор модели атопической бронхиальной астмы?
2. Как автор объяснит отсутствие активности LL- аналога ГМДП?

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 научная проблема, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, касающаяся возможности контроля биорегуляторами бактериального происхождения характера и интенсивности воспалительного процесса.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа 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 достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент, д-р биол. наук, доцент,
заведующая Медисциплинарным научно-исследовательским
центром, профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики, общей и клинической
иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Н.Г. Плехова

«12» сентября 2024 г.



Подпись Н. Г. Плехова заверяю.
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор Просекова Е. В.

Просекова Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России), 690002, Приморский край г. Владивосток, пр-т Острякова, 2. Тел. 8(423) 242-97-78, Email: mail@tgmu.ru, сайт - <https://tgmu.ru/>.

Отзыв официального оппонента Плеховой Н.Г. поступил «17» сентября 2024 года
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.  Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента Плеховой Н.Г. ознакомлена «17» сентября 2024 года
Соискатель  С.В. Гурьянова