

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (протокол № 15)

г. Екатеринбург

09 октября 2024 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор

Секретарь – Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА БИОРЕГУЛЯТОРАМИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

представленной Гурьяновой С.В. на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Научный консультант:

- Колесникова Н.В., д.м.н., профессор

Официальные оппоненты:

- Плехова Н.Г., д.б.н., доцент (г. Владивосток);

- Гейн С.В., д.м.н., профессор (г. Пермь);

- Филиппова Ю.Ю., д.б.н., доцент (г. Челябинск)

Ведущая организация – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва)

Екатеринбург - 2024

Черешнев В.А., председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук **24.1.063.01** на базе **Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН** (далее – *дис. совета*), **академик, д.м.н., профессор.** Напоминает о том, что заседание проводится в очном и удаленном интерактивном режиме в соответствии с п.п. 22-24 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (с изменениями от 14.12.2023 г.)», ходатайством председателя дис. совета Черешнева В.А. и приказом директора ИИФ УрО РАН О.Э. Соловьёвой, д.ф.-м.н., проф.

Оглашает повестку заседания:

Защита диссертационной работы к.б.н. Гурьяновой Светланы Владимировны, доцента кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Тема диссертации: «**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА БИОРЕГУЛЯТОРАМИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Научный консультант – Колесникова Наталья Владиславовна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар).

Официальные оппоненты:

- Плехова Наталья Геннадьевна, доктор биологических наук, доцент, заведующая Междисциплинарным научно-исследовательским центром, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Владивосток);

- Гейн Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (г. Пермь);

- Филиппова Юлия Юрьевна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» (г. Челябинск).

Ведущая организация – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (г. Москва).

Предоставляет слово ученому секретарю Журавлёвой Ю.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета, к.б.н. Оглашает список присутствующих на заседании членов дис. совета.

А именно:

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета по 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
2	Журавлёва Юлия Александровна	ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
3	Бердюгина Ольга Викторовна	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
4	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
5	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
6	Давыдова Евгения Валерьевна	д.м.н., доцент, 3.3.3, биологические науки		онлайн
7	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
8	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
9	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
10	Зурочка Владимир Александрович	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
11	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 3.3.3, биологические науки	очно	
12	Лагерева Юлия Геннадьевна	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
13	Никитина Лариса Валерьевна	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
14	Сарапульцев Алексей Петрович	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
15	Саркисян Нарине Гришаевна	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
16	Соловьёва Ольга Эдуардовна	д.ф.-м.н., проф., 3.3.3, биологические науки		онлайн
<i>Итого</i>			14	2

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Таким образом, на заседании сегодня присутствуют 16 человек (По специальности защищаемой диссертации 3.2.7. Иммунология, биологические науки – 5 человек Остальные 11 членов

совета представляют специальность 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки (6 чел.) и 3.2.7. Иммунология, медицинские науки (5 чел.).

Дистанционно принимает участие 2 человека – Давыдова Евгения Валерьевна, д.м.н., доцент, Соловьёва О.Э., д.ф.-м.н., проф. Остальные 14 человек – члены диссертационного совета – присутствуют очно.

Отсутствуют по уважительной причине 7 человек, члены дис. совета: Бейкин Яков Борисович, д.м.н., проф., засл. врач России, 3.2.7, медицинские науки, Проценко Юрий Леонидович, д.б.н., с.н.с., 3.3.3, биологические науки, Сарапульцев Петр Алексеевич, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.2.7, биологические науки, Семёнов Александр Владимирович, д.б.н., 3.2.7, биологические науки, Тузанкина Ирина Александровна, зам. председателя Совета 24.1.063.01, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки, Чистякова Гузель Нуховна, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки, Юшков Борис Германович, зам. председателя Совета 24.1.063.01, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ЗДН РФ, 3.3.3, биологические науки

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучиванию вопросов, участию в дискуссии и тайном электронном голосовании (голосование онлайн). Информировует о том, что в случае возникновения технических неполадок, например, если прервется связь с участвующими дистанционно, председатель заседания дис. совета объявит 15-минутный перерыв. (Если неполадки не будут устранены: например, связь не наладится с кем-нибудь из членов диссертационного совета, то последний исключается из кворума и не допускается к голосованию, если он не успел к этому времени высказать свою позицию (ЗА или ПРОТИВ). В случае недостаточности кворума заседание переносится на следующий день.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предоставляет слово ученому секретарю дис. совета Юлии Александровне Журавлёвой для оглашения материалов аттестационного дела соискателя.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. В составе аттестационного дела Гурьяновой С.В. имеются следующие документы:

- заявление Гурьяновой С.В. от «21» июня 2024 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите;
- справка с места работы № 725953, заверенная зам. Начальника Коммерческого управления РУДН им. Патриса Лумумбы;
- копия диплома от 30.06.1987 г., с прил., присвоена квалификация Биолог, выд. МГУ им. М.В. Ломоносова в 1987 г.;
- копия диплома кандидата наук (серия КД, № 084790) от 03 декабря 1993 г.;
- информация о размещении докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 24 июня 2024 г.;

- информация о размещении автореферата докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 09 июля 2024 г.;

- объявление о защите и размещении автореферата докторской диссертации на сайте ВАК – 09 июля 2024 г.;

- информационная справка о Гурьяновой Светлане Владимировне (сведения о научном консультанте, выпускающей организации, членах экспертной комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах);

- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность автореферата и диссертации – 95,51 %;

- справка о сдаче диссертации и 2 экз. автореферата в библиотеку УрО РАН, в соответствии с требованиями ВАК, от 08 июля 2024 года.

- 3 акта и 1 справка о внедрении результатов диссертационного исследования:

- *в научно-исследовательскую работу* кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН. Акт утвержден и.о. первого проректора – проректора по научной работе РУДН Ромащенко Викторией Николаевной;

- *в учебный процесс* кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН. Справка утверждена первым проректором – проректором по образовательной деятельности РУДН Эбзеевой Юлией Николаевной, д.соц.н.;

- *в научно-исследовательскую работу центральной научно-исследовательской лаборатории* Кубанского гос. медицинского университета. Акт утвержден проректором по НИР Редько Андреем Николаевичем, д.м.н., проф.;

- *в учебный процесс* кафедры клинической иммунологии, аллергологии и клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС Кубанского гос. медицинского университета. Акт утвержден и.о. проректора по НИР Стукань Анастасией Игоревной, к.м.н.

- список научных трудов по теме диссертации - 41, в том числе 25 статей индексируются в международных базах данных Web of Science или Scopus; 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ; 13 публикаций - в материалах научных конференций.

- реестр рассылки авторефератов диссертации от 31 августа 2024 года (в 32 организации, из них 8 обязательных адресов и 24 дополнительных по специальности «иммунология»);

- приказ директора ИИФ УрО РАН Соловьёвой О.Э. № 32 от 10.09.24 г. и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева В.А. о проведении

заседания по защите диссертации Гурьяновой С.В. в очном и удаленном интерактивном режимах;

- согласие Гурьяновой С.В. на проведении заседания дис. совета по защите ее диссертационной работы в очном и дистанционном режимах.
- заявление участников заседания, членов дис. совета (Давыдовой Е.В., Соловьёвой О.Э.) об участии в заседании дис. совета в режиме онлайн.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. N 1093.

Зачитывает характеристику.

Гурьянова Светлана Владимировна в 1987 году окончила биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова» (МГУ) по специальности «биохимия». С 1987 по 1991 год обучалась в очной аспирантуре Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. В 1993 году в ИБХ РАН защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.03. Молекулярная биология. С 1991 год по настоящее время работает в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

С 2017 года С.В. Гурьянова научную деятельность в ИБХ РАН совмещает с научной и педагогической деятельностью в Медицинском институте Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) в должности доцента. С 2017 года входит в состав редколлегии журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина», она – ответственный секретарь журнала; с 2024 года – заместитель главного редактора журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина». С 2022 года – член редколлегии, редактор специальных выпусков журнала «International Journal of Molecular Sciences», с 2023 Светлана Владимировна входит в состав редколлегии журнала «Frontiers in Immunology». Гурьянова С.В. принимала участие в международном проекте системной биологии «System Biology Verification Improver», в 2014 и 2015 годах была признана лучшим экспертом среди ученых из 86 стран, принимавших участие в этом проекте.

Гурьянова С.В. владеет современными иммунологическими, молекулярно-генетическими, цитологическими, гистологическими и биоинформационными методами исследованиями, обладает глубокими знаниями в области проведения доклинических и клинических исследований. В течение длительного времени проводит научные исследования в области регуляции врожденного иммунитета. Гурьянова С.В. является исполнителем в ряде грантов РФФИ и РНФ, возглавляла проекты Правительства г. Москвы, а также исследовательские проекты, посвященные изучению контроля

биорегуляторами бактериального происхождения инициации и терминации воспалительных процессов.

Гурьяновой С.В. опубликовано более 100 научных работ, в том числе более 50 публикаций в журналах, индексируемых в Scopus (индекс Хирша - 15) и Web of Science (индекс Хирша - 14). Она – автор двух патентов. Гурьянова С.В. – член международных научных сообществ: Российского научного общества иммунологов (РНОИ), Европейской академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ). Светлана Владимировна постоянно выступает с научными докладами на российских и международных конгрессах и конференциях, где представляет результаты собственных исследований и разработок. Научные достижения Гурьяновой С.В. были отмечены присвоением звания «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации».

За время научно-исследовательской и педагогической деятельности Гурьянова С.В. проявила себя ответственным, трудолюбивым и целеустремленным сотрудником. Светлана Владимировна пользуется заслуженным уважением в коллективе и научном сообществе.

Диссертация Гурьяновой Светланы Владимировны может быть представлена к защите, а соискатель достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Характеристика утверждена Анной Андреевной Воробьевой, и.о. первого проректора – проректора по образовательной деятельности РУДН.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые члены дис. совета, есть ли вопросы по документам? Вопросов нет. Слово предоставляется Гурьяновой С.В. для изложения основных положений диссертации – 20 мин.

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD прил.*).

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Спасибо. Уважаемые члены совета, у кого возникли вопросы?

Забокрицкий Н.А., д.м.н., доцент. Уважаемая Светлана Владимировна, глюкозаминилмурамилдипептид – соединение, известное достаточно давно, с 1986 года, ну и сам препарат ликолип был зарегистрирован Андроновой Татьяной Михайловной и Хаитовым Рахимом Мусаевичем. Как Вы считаете, почему препарат ликолип не нашел широкого применения? И с каких позиций можно говорить о новых способах разработки фармацевтических препаратов?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемый Николай Александрович, для того чтобы утверждать, что ликолип не нашел широкого применения, нужно провести сравнительную оценку препаратов этой группы, например, специалистами компании DSM, владеющими информацией об объемах продажи лекарственных средств. Насколько

мне известно, сотрудниками Института биоорганической химии, где был разработан препарат, он широко используется. Сейчас мурамилпептиды активно используются профилактически, а также по назначению соответствующими специалистами. Лекарственное средство на основе глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) гораздо чаще используется в сравнении с лекарственными средствами на основе липополисахарида (ЛПС), так как последние используются в инъекционной форме, тогда как лекарственные средства на основе ГМДП в двух дозировках имеют таблетированную форму, продаются без рецепта, у него изученный механизм действия, и он может быть использован взрослыми и детьми. Большое количество мурамилпептидов исследовано, обнаружена активность для некоторых из них, при появлении финансирования возможны клинические испытания.

Бершицкий С.Ю., д.б.н. В таблице 2 говорится о количестве мышей в группах: 15 и 6, всего получается 21. Это, видимо, опечатка? В чем смысл деления групп?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемый Сергей Юрьевич, в таблице № 2 говорится о количестве животных в двух группах: 1 группа получала ЛПС, вторая ГМДП. Опечатки нет. Из каждой группы, изначально включавшей по 15 животных, на определенном этапе у трех мышей брали кровь, в каждой группе оставалось при этом на три мыши меньше, а всего на каждом этапе брали кровь у 6 мышей.

Саркисян Н.Г., д.м.н. Уважаемая Светлана Владимировна, скажите, пожалуйста, в выводе № 3 указано, что увеличивается разнообразие микрофлоры в ротовой жидкости. За счет какого механизма, как Вы считаете?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемая Нарине Гришаевна, это очень интересный вопрос. Для точного ответа на него необходимо провести соответствующие исследования. Можно предположить, что ГМДП, который входит в структуру пептидогликана клеточной стенки бактерий, участвует в remodelировании клеточных стенок бактерий. Именно у Грам-положительных бактерий этот слой более толстый; и так как у бактерий постоянно происходит remodelирование клеточной стенки при её росте и делении, различные ферменты гидролазы, пептидазы и др. разрушают частично клеточные стенки, и происходит встраивание мурамилпептидов. Таким образом, лактобактерии быстрее заселяют нишу, вытесняют Грам-отрицательные бактерии.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Уважаемые члены дис. совета, участвующие онлайн, у вас есть вопросы к Светлане Владимировне? Пожалуйста, Ольга Эдуардовна.

Соловьева О.Э., д.ф.-м.н., профессор. Ликопиду как иммуномодулятору посвящены многочисленные исследования. Можно пояснить, в чем заключается новизна диссертационного исследования этого препарата и других форм изучаемого пептида?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемая Ольга Эдуардовна, действительно, существует большое количество модифицированных форм изучаемого глюкозаминилмурамилдипептида – более 20 аналогов было получено в лаборатории химии пептидов ИБХ и был выбран наиболее активный. В последствии ГМДП-кислота привлекла внимание, в связи с более широким диапазоном активных концентраций и менее выраженным пирогенным эффектом. Как лекарственное средство в РФ зарегистрирован только один препарат на основе ГМДП, остальные, в том числе ГМДП-кислота, «ждут своего часа». Относительно новизны нужно учитывать следующее. Долгое время лекарственное средство на основе ГМДП позиционировалось как иммуностимулятор с выработкой провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1,6 и др. для защиты от инфекций, и было важно понять, как долго сохраняется эта способность. С другой стороны, мы пытались ответить на вопрос, как достигалась клиническая эффективность лекарственного средства на основе ГМДП при терапии аллергической бронхиальной астмы, аллергического ринита, риносинусита и др., изложенная в работах Скороходкиной О.В., Ревякиной В.А., Деркач В.В. и др. Мы показали смещение Th1/Th2 баланса Т-хелперов в сторону Th1, и для выявления механизмов этих противовоспалительных реакций были проведены исследования сначала на лабораторных животных, затем на клетках крови человека. Таким образом, новизна исследования заключается в том, что впервые показано, что ГМДП обладает не только провоспалительными свойствами, но и индуцирует противовоспалительные факторы с задержкой по времени.

Давыдова Е.В., д.м.н., доцент. Уважаемая Светлана Владимировна, хотелось бы прояснить позицию по лечению псориаза разной степени тяжести, в частности, насчет индекса PASI, который определяет эффективность лечения псориаза. Можете ли Вы объяснить механизм снижения цитокинов и, в связи с этим, клинических проявлений псориаза различной степени тяжести?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемая Евгения Валерьевна, механизм, которым можно объяснить уменьшение индексов PASI при терапии препаратом на основе ГМДП, скорее всего объясняется увеличением продукции ИЛ-10, который, как было показано недавно, заметно понижен у больных с псориазом. ИЛ-10 регулирует активность Т-хелперов и продукцию ими цитокинов.

Давыдова Е.В., д.м.н., доцент. Почему Вы выбрали такую дозировку при лечении препаратом? Чем обусловлен был этот выбор?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Дозировку ГМДП 10 мг при терапии псориаза выбрали на основании рекомендаций применения при данном заболевании, изложенных в инструкции препарата на основе ГМДП.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Есть ли еще вопросы у членов дис. совета, в том числе, работающих в дистанционном режиме? Если нет, объявляется технический перерыв.

Технический перерыв

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые коллеги, продолжаем защиту диссертации. Слово предоставляется д.б.н., проф. Колесниковой Наталье Владиславовне, научному консультанту по диссертационной работе Гурьяновой С.В. (*она участвует онлайн*).

Колесникова Н.В, д.б.н., профессор, научный консультант. Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва прил.*).

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Спасибо, Наталья Владиславовна. Слово предоставляется учёному секретарю дис. совета, к.б.н. Журавлевой Ю.А. для оглашения документов, поступивших в ученый совет.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. В деле имеется заключение *выпускающей организации* – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», по диссертации Гурьяновой С.В. *Зачитывает текст заключения (заключение прил.)*.

В заключении указано, что Гурьянова С.В. – высококвалифицированный научный работник, ее диссертационная работа является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, в котором решена проблема, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, т.к. раскрыты механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения и на основании полученных результатов установлено разнонаправленное влияние бактериальных биорегуляторов на воспалительные реакции, раскрыт механизм, приводящий к ослаблению воспаления, показано влияние мурамилпептида на изменение микробиоценоза ротовой полости, получены новые данные о фенотипических изменениях дендритных клеток, а также изменении сигнальных путей в натуральных киллерах и нейтральных гранулоцитах.

Диссертация Гурьяновой С.В. по актуальности проблемы, новизне результатов, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (посл. ред. от 25.01.2024 г.), а ее автор рекомендуется к защите по специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки (*текст заключения прил.*).

Заключение принято на расширенном заседании кафедры иммунологии медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН». Присутствовало на заседании 11 чел., в т.ч. 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации. Результаты голосования: Все присутствующие проголосовали единогласно «за» – 11 чел. (*Протокол заседания № 6 от 22.06.2023 г.*). Заключение подписано председателем заседания: зав. кафедрой иммунологии, д.м.н. Елисютиной Ольгой Гурьевной, утверждено 24.10.2023 г. первым проректором – проректором по научной работе РУДН, членом-корреспондентом РАН, д.м.н., проф. Костиным Андреем Александровичем.

В деле имеется *отзыв ведущей организации* – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва). В отзыве отражены актуальность темы выполненной диссертации, отмечена ее связь с планом соответствующих отраслей науки, представлена характеристика работы, оценена достоверность и научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, даны рекомендации по использованию данных и выводов диссертации. В отзыве принципиальных замечаний по работе нет, но в порядке дискуссии был задан *вопрос*.

Существует ли корреляция между уровнем HNP 1-3 и разнообразием микрофлоры в ротовой полости?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Определение данных показателей проводилось в ротовой жидкости пациентов с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей зубов до и после воздействия глюкозаминилмурамилдипептида. Динамика этих показателей в ротовой жидкости демонстрирует наличие взаимосвязи. Повышенный уровень HNP 1-3 может способствовать элиминации наиболее чувствительных к воздействию представителей микробиоты и приводить к уменьшению разнообразия микрофлоры в ротовой жидкости.

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Зачитывает *заключение*: диссертационная работа Гурьяновой С.В. на тему: «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения» является законченной, самостоятельно выполненной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение фундаментальной проблемы, значимой для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, а именно, раскрыты механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения и на основании полученных результатов установлено разнонаправленное влияние бактериальных биорегуляторов на воспалительные реакции, раскрыт механизм, приводящий к ослаблению воспаления, показано влияние мурамилпептида на изменение микробиоценоза ротовой полости, получены новые данные о фенотипических

изменениях дендритных клеток, а также путей передачи сигнала в натуральных киллерах и нейтральных гранулоцитах.

Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов полностью соответствует разделу II «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями и дополнениями, посл. ред. 25.01.2024 г.), а ее автор, Гурьянова Светлана Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании отдела иммунологии и аллергологии (*протокол заседания № 2 от 03.09.2024 г.*). Отзыв подписан д.м.н., профессором, Курбатовой Екатериной Алексеевной, заведующей лабораторией терапевтических вакцин, утвержден 03.09.2024 г. директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, членом корреспондентом РАН, д.м.н., проф. РАН Свитич Оксаной Анатольевной (*текст отзыва прил.*).

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. На автореферат Гурьяновой С.В. поступило 8 положительных отзывов (*прил.*).

Первый отзыв поступил от д.б.н. **Алпатовой Натальи Александровны**, главного эксперта ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (Москва), которая считает, что в диссертационной работе решена научная проблема, значимая для специальности Иммунология, биологические науки, а именно дана оценка разнонаправленного воздействия биорегуляторов бактериального происхождения на основании анализа механизмов инициации воспалительных и противовоспалительных реакций иммунокомпетентных клеток.

Есть отзыв от д.м.н., проф. **Калининой Натальи Михайловны**, главного научного сотрудника НИО лабораторной диагностики Научно-исследовательского центра ФГБУ «Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург). Она отмечает актуальность диссертационной работы, считает, что изученные биорегуляторы бактериального происхождения могут быть использованы в качестве перспективных средств для разработки новых способов фармакологической терапии иммуноопосредованных заболеваний.

Третий отзыв дан д.м.н., проф. **Ключниковым Сергеем Олеговичем**, ведущим научным сотрудником организационно-исследовательского отдела ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации» Федерального медико-биологического агентства» (Москва). По его мнению, результаты исследований, полученные автором, являются новыми, существенно дополняют общепринятые представления о механизмах воздействия биорегуляторов бактериального

происхождения, что, несомненно, может способствовать для последующего развития современной иммунологии.

Получен отзыв д.б.н., проф. **Полевищикова Александра Витальевича**, зав. отделом иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России (Санкт-Петербург). Он считает, что представленная работа раскрывает механизм, обеспечивающий поддержание иммунного гомеостаза за счет сохранения баланса между индукторами и супрессорами воспаления, а также анергии.

Пятый отзыв – от д.м.н., проф. **Серебряной Натальи Борисовны**, зав. лабораторией общей иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России (Санкт-Петербург), которая считает, что автором использован широкий спектр методов исследования для определения иммунологических, молекулярно-генетических, гистологических, микробиологических показателей, характеризующих влияние биорегуляторов бактериального происхождения на уровне различных популяций иммунокомпетентных клеток, внутриклеточных сигнальных путей, а также на уровне микроорганизмов.

Есть отзыв от д.м.н. **Топтыгиной Анны Павловны**, руководителя лаборатории цитокинов, главного научного сотрудника ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Москва). Она отмечает актуальность, новизну. Считает, что значение полученных результатов для теоретической иммунологии заключается в описании и обосновании механизмов биологической активности ЛПС и МП, определении механизма отрицательной обратной связи в воспалительном процессе. Практическая ценность работы состоит в обосновании использования МП в терапии аутоиммунной патологии и при хронических инфекциях

В этих отзывах замечаний и вопросов не содержится.

В положительном отзыве д.м.н., проф., засл. врача России **Латышевой Татьяны Васильевны**, научного руководителя отделения иммунопатологии взрослых, зав. отделением интенсивной терапии/реанимации ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (Москва) указано, что *принципиальных замечаний нет, но необходимо отметить, что несмотря на позитивное влияние биорегуляторов в период ремиссии на псориаз и улучшение его за счет контроля над инфекционными процессами, использование биорегуляторов не отменяет базисную терапию.*

В следующем положительном отзыве от д.б.н. **Немцовой Елены Романовны**, ведущего научного сотрудника отделения экспериментальной фармакологии и токсикологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

радиологии» Минздрава России (Москва) указано, что в диссертационной работе решена научная проблема, значимая для специальности «Иммунология», биологические науки, т.к. выявлено разнонаправленное воздействие бактериальных биорегуляторов на воспалительные реакции, раскрыт механизм отрицательной обратной связи, приводящей к ослаблению воспаления, оценено влияние мурамилпептида на изменение микробиоценоза ротовой полости, получены новые данные о фенотипических изменениях дендритных клеток, регулирующих врожденный и адаптивный иммунитет. *Сделано замечание о небольших синтаксических погрешностях в автореферате.*

Все авторы отзывов на автореферат считают, что в исследовании Гурьяновой С.В. содержится решение проблемы, имеющей существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, а именно дана оценка разнонаправленного воздействия биорегуляторов бактериального происхождения на провоспалительные и противовоспалительные реакции иммунокомпетентных клеток. Работа соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ, а автор достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает заслушать отзывы официальных оппонентов, которые присутствуют на заседании очно. Предоставляет слово первому официальному оппоненту Плеховой Наталье Геннадьевне, доктору биологических наук, доценту.

Плехова Н.Г., д.б.н., доцент, 1-ый официальный оппонент. Оглашает положительный отзыв (*прил.*) задает вопросы.

Вопрос 1-й. Чем был обусловлен выбор модели атопической бронхиальной астмы?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Наблюдения клиницистов (в частности, О.В. Скороходкиной, В.А. Ревякиной, В.В. Деркач и других) и многочисленные научные публикации (в том числе Н.В. Колесниковой и И.Г. Козлова) об эффективности лекарственного средства на основе ГМДП в терапии атопической бронхиальной астмы на этапе ремиссии и аллергического ринита, риносинусита и других аллергических заболеваний, в частности, на этапе санаторно-курортного лечения, обусловили выбор модели аллергической бронхиальной астмы с разными схемами введения: до сенсibilизации, вместе с сенсibilизацией и на этапе провокации. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать, что данные, полученные на грызунах, с большой осторожностью можно экстраполировать на организм человека, так как существуют значительные отличия в иммунных реакциях на аллергены.

Плехова Н.Г., д.б.н., доцент, 1-ый официальный оппонент. *Вопрос 2-й.* Как автор объяснит отсутствие активности LL- аналога ГМДП?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. L-аминокислоты характерны для организма человека и животных, а D-аминокислоты входят в состав пептидов и их производных,

образующихся путём нерибосомного синтеза в клетках бактерий и входят в состав клеточных стенок бактерий. Среди мурамовых дисахаридпептидов биологической активностью обладают те из них, которые в своей структуре имеют дипептид L-аланил-D-изоглутамин, тогда как LL- или DD аналоги не проявляют биологической активности, так как они не способны активировать NOD2 рецептор и запускать нижестоящие сигнальные пути.

Плехова Н.Г., д.б.н., доцент, 1-ый официальный оппонент. Благодарит за ответы. Оглашает 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.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор. Светлана Владимировна, Вам слово.

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Благодарит за согласие выступить оппонентом на защите её диссертации, за объективный отзыв, который позволил глубже проанализировать полученные результаты, общую положительную оценку диссертации и поддержку.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предоставляет слово для отзыва 2-му официальному оппоненту, д.м.н., проф. Гейну Сергею Владимировичу.

Гейн С.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент. Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва прил.*), задает вопросы:

Вопрос 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?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Определение псориаза, данное Boehncke W.H., Schön M.P. в 2015 году в журнале «Lancet», звучало как «иммуноопосредованное генетическое заболевание, проявляющееся в коже или суставах, или и в том, и в другом». Активно изучались цитокины, рецепторы и молекулы адгезии, осуществлялся поиск генетических особенностей пациентов с псориазом. При этом выявлены ассоциация псориаза с генетическими факторами – с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости HLA-Cw6, с полиморфизмом гена филагтрина и многочисленные однонуклеотидные замены. Со временем определение псориаза трансформировалось, и в 2021 году в том же журнале «Lancet» уже указано, что на основании иммунологических и генетических исследований, IL-17 и IL-23 являются ключевыми факторами патогенеза псориаза. С другой стороны, многочисленные исследования выявили у пациентов с псориазом повышенные уровни фактора некроза опухоли, причем, степень тяжести псориаза коррелировала с уровнем ФНО. Ингибиторы ФНО-α были первыми биологическими препаратами для лечения псориаза. Однако в 2023 году А. Джулфаян, с соавторами в журнале «Nature Scientific reports» сообщают о многочисленных клинических случаях начала псориаза после использования ингибиторов ФНО, в частности, при терапии ревматоидного артрита. Как пишут авторы: «Это нежелательное явление противоречит здравому смыслу, поскольку некоторые ингибиторы фактора некроза опухоли показаны для лечения бляшечного псориаза». Фактически речь идет о двойственном характере ингибиторов ФНО – противопсориазическом и пропсориазическом, которое необходимо исследовать. Многочисленные цитокины участвуют в патогенезе псориаза, причем, если относительно IL-12 публикуются противоречивые данные, то IL-4, как оказалось, также оказывается повышен в случае сочетанных заболеваний псориаза и атопического дерматита. Российскими и иностранными исследователями, в частности, Кудлинской (2014 г.) и Ши (2022) отмечается высокий процент сочетанных патологий, а также возможность присутствия IgE и эозинофилии при псориазе с сочетанными патологиями.

В зарубежной литературе, да и во многих российских публикациях IL-4 относят к противовоспалительным цитокинам, связанными с Th2. Однако в публикации Симбирцева Андрея Семеновича (2021 г.) в «Русском медицинском журнале» отмечено, что «это заблуждение, основанное на способности IL-4 подавлять активацию Th1, синтез TNF и IFNγ и тем самым снижать их иммуностимулирующее действие. Сам по себе IL-4 является типичным плеiotропным провоспалительным и проаллергическим цитокином с

широким спектром биологической активности, охватывающей многие типы клеток, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. IL-4 стимулирует функции Т- и В-лимфоцитов, усиливает дифференцировку моноцитов в макрофаги, активирует дифференцировку костномозговых предшественников эозинофилов, базофилов, тучных клеток, стимулирует их пролиферацию и экспрессию CD23, усиливает продукцию кислородных радикалов нейтрофилами и пролиферацию фибробластов».

Кератиноциты не продуцируют IL-4, но экспрессируют рецепторы IL-4 на поверхности клеток. Отмечается наличие двухфазной Th2/Th1-опосредованной реакции, причем, переключение на преимущественно Th1-тип ответа происходит под действием IL-12, основным продуцентом которого являются привлеченные в очаг антиген-презентирующие дендритные клетки. Многими авторами была показана связь повышенного уровня IL-12 с тяжелым течением как псориаза, так и атопического дерматита, при этом в хронической фазе воспаления активированные Т-клетки экспрессируют набор цитокинов, включающий цитокины как Th1, так и Th2-профиля (IL-4).

Многочисленными исследованиями установлено, что псориаз и атопический дерматит, несмотря на различные клинические и гистологические особенности, имеют общие звенья иммунопатогенеза. Участие в патогенезе псориаза как провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17, IL-21, а IL-4 и IL-13 осложняет терапию данного заболевания и требует подробного обоснования. Одним из возможных объяснений эффекта воздействия глюкозаминилмурамилдипептида при данной патологии является активация убиквитиназы A20 и транскрипционного фактора ATF3 с отрицательной регуляцией синтеза как провоспалительных, так и противовоспалительных факторов, обнаруженных в данном исследовании.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Рекомендовал Гурьяновой С.В. давать ответы на вопросы четкие и краткие, а не такие объемные.

Гейн С.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.

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

Гурьянова С.В., к.б.н. соискатель. В таблице 5.1. представлен коэффициент, который получен в виде деления двух значений – опытного и контрольного. В примечании к таблице 5.1. указано, что значения в таблице представлены в виде отношения логарифмов сигнала в опытной пробе (инкубация с ГМДП-ОН к сигналу к контрольной пробе (инкубация клеток в отсутствие ГМДП-ОН)). Это стандартный способ представления результатов ПЦР, применяемый на основании метода, разработанного Livak, K.J. (2001) Причем, в термоциклерах «BioRad» происходит автоматическая

обработка данных эксперимента и нормализация по отношению к генам домашнего хозяйства, а в термоциклерах «ДНК-технология» выдаются значения, с которыми необходимо самостоятельно производить вышеупомянутые вычисления.

Гейн С.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.

3-й вопрос. 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?

Гурьянова С.В., к.б.н. соискатель. Эффект увеличения синтеза IL-4 можно объяснить сенсibilизацией доноров и возможным существованием неустоановленного аллергического заболевания. В отчете Всемирной организации аллергологов, 2012 г., отмечено, что около 30 % взрослого населения имели аллергические заболевания, причем, каждый год этот процент растет как в развитых, так и развивающихся странах. Возможно, на настоящий момент аллергические заболевания уже затрагивают значительную часть взрослого населения.

Гейн С.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.

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

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемый Сергей Владимирович, в экспериментальной модели аллергической бронхиальной астмы ЛПС и ГМДП понижали титр IgE только в том случае, если ЛПС и ГМДП вводили животным до сенсibilизации овалбумином. В случае же совместного введения овалбумина с ЛПС или ГМДП титр IgE не понижался. Понижение IgE при введении ЛПС или ГМДП до сенсibilизации можно объяснить смещением баланса Th1/Th2 в сторону Th1; цитокины, выделяющиеся при Th1 иммунном ответе, подавляют активность Th2. Другим объяснением, согласно представленным исследованиям, может быть активность транскрипционных факторов A20, ATF3, STAT6, запускающих процессы подавления воспалительного сигнала.

Гейн С.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.

Задаёт 5-й вопрос. 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?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемый Сергей Владимирович, концентрации были выбраны на основе предварительных испытаний, эффект по активности на нейтрофилах человека способность индуцировать антимикробные пептиды HNP 1-3. Они в значительной мере превышают физиологические уровни в

периферической крови спортсменов в покое и в момент пиковых нагрузок. В зависимости от характеристик упражнений (например, продолжительности и интенсивности) уровни адреналина повышаются от полутора до двадцати раз. Такие параметры как возраст, питание, эмоциональное состояние и тренированность влияют на концентрацию катехоламинов. По мнению некоторых авторов, этот феномен может частично объяснить более высокую физическую работоспособность, наблюдаемую у тренированных по сравнению с нетренированными субъектами. У женщин результаты более противоречивы, чем у мужчин. И наоборот, исследования, проведенные на животных, более единодушны и предполагают, что физические тренировки могут повысить способность секретировать катехоламины.

Гейн С.В., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент. Благодарит за ответы. Оглашает 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.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Светлана Владимировна, Вам слово.

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемый Сергей Владимирович, благодарю Вас за согласие выступить оппонентом на защите моей диссертации, за объективный отзыв, который позволил глубже проанализировать результаты, которые я получила, и общую положительную оценку диссертации.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Слово предоставляется 3-му официальному оппоненту, д.б.н., доценту Филипповой Юлии Юрьевне.

Филиппова Ю.Ю., д.м.н., профессор, 3-й официальный оппонент. Зачитывает положительный отзыв (*текст отзыва прил.*), задает вопросы:

1-й вопрос. Уважаемая Светлана Владимировна, какой из изученных в работе биорегуляторов бактериального происхождения: ГМДП или ЛПС, является наиболее универсальным и клинически эффективным для рассмотренных Вами иммуноопосредованных патологий?

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Преимуществом препарата на основе ГМДП перед лекарственными средствами на основе ЛПС является удобная таблетированная форма в двух дозировках, известный механизм действия с охарактеризованным рецептором и отсутствие серьезных побочных эффектов, что позволяет врачам рекомендовать его использование для детей и взрослых с целью профилактики сезонных заболеваний, а также у иммунокомпроментированных лиц для поддержания адекватной работы иммунитета. Лекарственные средства на основе ЛПС представлены в инъекционной форме и используются в клинике для профилактики операционных осложнений перед хирургическими вмешательствами. Это рецептурный препарат. В связи с тем, что целью настоящего исследования было изучение механизмов регуляции иммунной системы биорегуляторами бактериального происхождения, использовался препарат в таблетированной форме, так как в прилагаемой к нему инструкции есть рекомендация профилактического использования, и он продается без рецепта. В связи с этим клинические исследования были сосредоточены на лекарственном средстве на основе глюкозаминилмурамилдипептида. Дополнительным преимуществом лекарственного средства на основе ГМДП являются обширные исследования механизма действия мурамилпептидов, опубликованные в российских и зарубежных научных журналах, в том числе выявленные полиморфизмы генов NOD2 рецепторов врожденного иммунитета, ассоциированные с различными патологиями: болезнью Крона, Блау-синдромом и другими. В связи с вышеизложенным, лекарственное средство на основе ГМДП оказалось более предпочтительным, наиболее универсальным и клинически эффективным.

Филиппова Ю.Ю., д.м.н., профессор, 3-й официальный оппонент.

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

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемая Юлия Юрьевна, иммуномодулирующее действие ГМДП для профилактики ОРВИ, при его однократном

курсовом применении в течение 10 дней может длительно поддерживать иммунную систему в активном состоянии противостояния возможным инфекциям в связи с активацией иммунной системы через NOD2 рецепторы врожденного иммунитета, а также через эпигенетические механизмы, а именно метилирование гистонов в нуклеосомах, ассоциированных с генами провоспалительных цитокинов, в связи с чем хромосомы на данных участках находятся в деконденсированном состоянии, и провоспалительный ответ в случае инвазии реализуется очень быстро для элиминации патогена. Метилирование гистонов очень подробно описано в исследованиях Нетеа, с соавторами и явилось основой для формирования концепции тренированного иммунитета. Постоянно циркулирующие в крови фрагменты бактериальных клеточных стенок в крови здоровых людей, взаимодействуя с TLR и NLR рецепторами врожденного иммунитета не только обеспечивают синтез цитокинов, но через эпигенетические механизмы поддерживают состояние тренированного иммунитета. Длительность сохранения активного состояния иммунной системы после однократного 10-дневного курса применения препарата на основе ГМДП зависит от многих параметров, в некоторых случаях врачи назначают повторение 10-ти дневного курса с периодичностью в 3 месяца. В любом случае концепция тренированного иммунитета развивается, подтверждается все новыми фактами и дает надежду на защиту от самых разнообразных бактериальных и вирусных инфекций, и может быть самым простым решением профилактики в том числе против антибиотикорезистентных штаммов и еще неидентифицированных вирусов.

Филиппова Ю.Ю., д.б.н., доцент, 3-й официальный оппонент. Благодарит за ответы. Зачитывает *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, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, так как в исследовании решена проблема по разработке и обоснованию новых подходов к подавлению воспалительной реакции при моно- или комплексной терапии иммуноопосредованных патологий с помощью биорегуляторов бактериального происхождения.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов 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.

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Уважаемая Юлия Юрьевна, выражаю Вам свою искреннюю благодарность за уделенное данной работе время, за проявленный интерес и внимание, за высокую оценку моей работы и положительный отзыв.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые члены дис. совета, на этом мы заканчиваем выступление официальных оппонентов и можем приступить к дискуссии.

Пожалуйста, кто из членов дис. совета хочет принять участие в обсуждении работы? Слово предоставляется д.б.н. Бердюгиной Ольге Викторовне.

Бердюгина О.В., д.б.н. Уважаемые коллеги, я была рецензентом в диссертационном совете предлагаемой работы, и с момента представления в диссовет она претерпела колоссальные изменения, несомненно в лучшую сторону. Сегодня я с большим удовольствием посмотрела доклад и послушала ответы на вопросы и хотела бы поддержать данную работу, мне кажется, что она очень хорошая. Благодарю.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Пожалуйста, Александр Владимирович Зурочка, Вам слово.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Лишний раз убеждаюсь, что наука наша – иммунология – безгранична. Казалось бы, препарат, которому официально больше 20 лет, хорошо изучен, и тем не менее модификации препарата и его воздействие на иммунокомпетентные клетки продолжают волновать человечество и ученых. Причем, работа сделана на высочайшем уровне. Если посмотреть методический уровень, он красивый, грамотный, понятный. Поэтому я полностью поддерживаю данную работу, хотя, есть вопросы, это понятно, что есть нюансы, которые можно обсуждать. Я полностью поддерживаю данную работу, она полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям по специальности 3.2.7. Иммунология. Спасибо за внимание.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Если больше никто не хочет выступить, в том числе члены дис. совета, работающие дистанционно, то на этом этапе завершим дискуссию. Заключительное слово предоставляется Гурьяновой С.В.

Гурьянова С.В., к.б.н., соискатель. Благодарит диссертационный совет за возможность защищать работу, благодарит научного консультанта, оппонентов, руководство РУДН, медицинского института, заведующую кафедрой и коллег.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает приступить к голосованию. Членам дис. совета необходимо дать оценку данной работе. Сообщает о том, что процедура голосования по результатам

защиты *Гурьяновой С.В.* будет осуществляться путем электронного голосования, в соответствии с регламентирующими документами Минобрнауки РФ. Для объяснения информации о том, как будет проводиться голосование, слово предоставляется ученому секретарю дис. совета, к.б.н. Журавлёвой Ю.А.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. В телеграммате, в который добавлены все присутствующие (очно и в дистанционном формате) члены дис. совета, есть возможность выбрать два варианта: «за» или «против».

Процедура голосования

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые члены дис. совета, завершаем голосование, итоги голосования огласит ученый секретарь дис. совета, к.б.н. Журавлева Юлия Александровна.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. Голосование состоялось, участвовали в голосовании 16 чел., *результаты голосования* по защите диссертации *Гурьяновой С.В.* следующие: *за присуждение ученой степени* доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология – 16 человек, *против* – 0 человек.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Таким образом, на заседании 09 октября 2024 года диссертационный совет принял решение присудить *Гурьяновой Светлане Владимировне* ученую степень доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор. Предлагает проголосовать за утверждение результатов голосования. Результаты голосования утверждены единогласно, поздравляет Светлану Владимировну с успешной защитой диссертации.

И последнее, что нам предстоит, посмотреть и утвердить заключение диссертационного совета. Заключение есть у всех членов дис. совета. Просит вывести заключение на экран.

Пожалуйста, Ваши замечания (замечаний нет). Давайте проголосуем, кто «за»? Кто «против»? Нет. Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

В соответствии с п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий текст заключения:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о влиянии биорегуляторов бактериального происхождения – липополисахарида и мурамилпептидов на индукцию про- и противовоспалительных факторов, обогащающая научную концепцию о механизмах поддержания иммунного гомеостаза;

предложена оригинальная научная гипотеза о возможности регуляции интенсивности воспалительного процесса биорегуляторами бактериального происхождения;

доказано наличие закономерностей в изменениях иммунологических показателей при воздействии липополисахарида, глюкозаминилмурамил-дипептида и бактериоцина низина в зависимости от концентраций и длительности их применения *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*.

введены новые способы оценки индивидуальной реактивности на бактериальные биорегуляторы, базирующиеся на необходимости мониторинга основных показателей про- и противовоспалительных факторов, отражающих особенности иммунной реактивности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о том, что:

- биорегуляторы бактериального происхождения способны влиять на иммунный гомеостаз в норме и при патологии;

- основным фактором поддержания иммунного гомеостаза бактериальными биорегуляторами является их способность индуцировать про- и противовоспалительные факторы;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных методов исследования (иммунологических, гистологических, биохимических, молекулярно-генетических), позволяющих всесторонне анализировать влияние бактериальных биорегуляторов на состояние иммунной системы в норме, при аллергопатологии и инфекционном процессе;

изложены факты, доказывающие значимость учета индивидуальных особенностей продукции про- и противовоспалительных факторов в оценке иммунного гомеостаза при аллергическом и инфекционном воспалительном процессе;

раскрыты существенные проявления теории о возможности регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения;

изучены факторы модуляции воспалительного процесса при воздействии биорегуляторами бактериального происхождения в системах *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*;

проведена модернизация алгоритма регуляции иммунного гомеостаза в норме и при патологии путем воздействия липополисахаридом, глюкозаминилмурамилдипептидом, низином.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены:

- в научно-исследовательскую деятельность:

- кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН – новые методики оценки воздействия мурамилпептидов, липополисахарида и бактериоцина низина на фенотипические и функциональные изменения иммунокомпетентных клеток и микробиоценоза;

- центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России – способы патогенетически обоснованной иммунокоррекции в эксперименте и клинике;

- образовательные технологии в учебный процесс:

- медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» при изучении дисциплины «Биология» студентами специальности 31.05.01 «Лечебное дело» и 31.05.03 «Стоматология»;

- кафедры клинической иммунологии, аллергологии и клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» при чтении лекций аспирантам и клиническим ординаторам по специальности «Клиническая аллергология и иммунология»;

определены перспективы практического использования теории о двойственном характере воздействия биорегуляторов в качестве перспективных средств для разработки новых способов фармакологической терапии иммуноопосредованных патологий;

создана модель эффективного применения знаний о механизмах регуляции врожденного иммунитета биорегуляторами бактериального происхождения для дальнейшего обоснования способов профилактики и терапии нарушений иммунного гомеостаза;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию способов фармакологической терапии иммуноопосредованных патологий при персональном контроле факторов, усиливающих воспалительный процесс, и факторов, участвующих в реализации отрицательной обратной связи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием коммерческих наборов для проведения лабораторных исследований, стандартизированных калибровочных и контрольных материалов, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных исследований, анализе известных фактов и полученных автором результатов, касающихся основных механизмов регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения, и согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе полученных данных и обобщении опыта ведущих специалистов в области врожденного иммунитета;

использован сравнительный анализ авторских данных с работами отечественных и зарубежных исследователей по проблеме регуляции иммунного гомеостаза;

установлено качественное совпадение ряда авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, а также адекватные методы статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах исследования: планировании научной работы, определении методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и постановке задач, в получении и анализе экспериментальных данных, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии и взаимосвязанности выводов, методологической непротиворечивостью.

В ходе защиты диссертации принципиальных критических замечаний высказано не было.

Диссертационная работа Гурьяновой С.В. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 3.2.7. Иммунология, т.к. в исследовании решена значимая для биологической отрасли науки проблема, которая заключается в раскрытии механизмов регуляции бактериальными биорегуляторами иммунного гомеостаза, связывающих врожденный и адаптивный иммунитет.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изм. и доп. от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Гурьянова С.В. достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Председатель дис. совета 24.1.063.01,
академик, д.м.н., профессор



В.А. Черешнев

Ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01,
к.б.н.



Ю.А. Журавлева

09 октября 2024 года