

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 18 декабря 2019 года, № 11

О присуждении *Дукардту Виктору Владимировичу*, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация *«Особенности секреции цитокинов нейтрофилами при фагоцитозе бактерий и воздействию синтетического пептида гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ)»*, по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, принята к защите 11 октября 2019 года, протокол № 6, Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - диссертационным советом) Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 48-нк от 28.01.2016 г.).

Соискатель Дукардт Виктор Владимирович, 1980 года рождения, в 2003 году окончил лечебный факультет Челябинской Государственной Медицинской Академии по специальности «лечебное дело». С 2003 по 2004 годы проходил клиническую интернатуру по специальности «клиническая лабораторная диагностика» в Челябинской Государственной Медицинской Академии. В 2006-2007 гг. прошёл профессиональную переподготовку по специальности «бактериология» в Челябинской Государственной Медицинской Академии Росздрава

С 01 августа 2014 года по 31 июля 2017 года он освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в очной аспирантуре Института

иммунологии и физиологии УрО РАН, успешно сдал кандидатские экзамены по истории и философии науки (медицинские науки), английскому языку и клинической иммунологии, аллергологии.

С 2017 г. по настоящее время работает заведующим клинко-диагностической лабораторией ООО «ДокторЛаб» г. Челябинск. С 2019 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Работа выполнена в лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научные руководители:

- **Зурочка Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург);

- **Гриценко Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра УрО РАН (г. Оренбург).

Официальные оппоненты:

- **Тоголян Арег Артемович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

- **Калуцкий Павел Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии ФГБОУ

ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации -

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – **Институт экологии и генетики микроорганизмов** – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (г. Пермь) – в своем положительном отзыве, подписанном **Гейн Сергеем Владимировичем**, д.м.н., профессором, заместителем директора по научной работе, указала, что диссертация представляет собой законченную научную квалификационную работу, содержащую решение важной научной задачи по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, состоящую в проведении анализа механизмов цитокиновой регуляции нейтрофилов при фагоцитозе бактерий и воздействии синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ZP2.

По своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований представленная диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Принципиальных замечаний к диссертации в отзыве нет, было задано 2 вопроса:

1. Как автор может объяснить тот факт, что в таблице 1 и 2, в контроле, содержащем только среду RPMI детектируются цитокины в концентрациях до 210 пг/мл?

2. С чем автор связывает высокие концентрации цитокинов в супернатантах культур нейтрофилов уже через 1 ч от начала культивирования?

На эти вопросы диссертантом были даны исчерпывающие ответы.

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них, в изданиях, рецензируемых

ВАК, и индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus, PubMed – 12 публикаций (2 статьи – Scopus, РИНЦ, 10 статей – РИНЦ), статьи в рецензируемых журналах, не входящих в перечень ВАК – 3 (РИНЦ), (авторский вклад – 70,6 %, общий объем публикаций – 3,5 печатных листа).

Все публикации посвящены изучению механизмов взаимодействия в системе клетки иммунной системы синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ZP2 - грамотрицательные бактерии.

Наиболее значимые публикации:

1. Спектр иммунобиологической активности и потенциал практического применения синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, О.И. Забков, Е.Б. Зуева, Л.О. Фомина, А.И. Файзуллина, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2018. Т.12 (21), № 4. С. 665-669. DOI: 10.31857/S102872210002632-0 (РИНЦ – 0,656, PubMed).

2. Бактерии как продуценты цитокиноподобных веществ / А.В. Зурочка, **В.В. Дукардт**, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Б. Зуева, Я.В.Тяпаева, В.А.Гриценко// Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11 (20), № 3. С.374-376 (РИНЦ – 0,512, PubMed).

3. Влияние синтетического пептида активного центра GM-CSF на продукцию бактериями цитокиноподобных веществ в бульонных культурах / В.А. Зурочка, А.В. Зурочка, **В.В. Дукардт**, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, Я.В. Тяпаева, В.А. Гриценко // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, спец. вып. С. 33-34 (Scopus – 0,03, РИНЦ – 0,797).

4. Исследование спектра иммунобиологической активности синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для расширения возможностей создания косметических средств нового поколения с

комбинированными эффектами / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, И.Н. Лаврентьева, Л.П. Сухобаевская, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11 (20), № 3. С. 377-380. (РИНЦ – 0,512, PubMed).

5. Оценка уровней цитокиноподобных веществ в супернатантах культур бактерий / В.А. Зурочка, А.В. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, Я.В. Тяпаева, В.А. Гриценко // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, С. 32-33 (Scopus – 0,03, РИНЦ – 0,797).

6. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), спектр его иммунобиологической активности и практическое применение / А.В. Зурочка, **В.В. Дукардт**, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Б. Зуева, Я.В. Тяпаева, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11 (20), № 2. С.137-140 (РИНЦ – 0,512, PubMed).

7. Стафилококки как продуценты цитокиноподобных веществ / А.В. Зурочка, **В.В. Дукардт**, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Б. Зуева, Я.В. Тяпаева, В.А.Гриценко// Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11 (20), № 2. С.134-136 (РИНЦ – 0,512, PubMed).

8. Влияние стафилококков на продукцию цитокинов нейтрофилами периферической крови человека / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, Я.В. Тяпаева, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2016. Т.10 (19), № 1. С.73-80 (РИНЦ – 0,389, PubMed).

9. Продукция цитокинов нейтрофилами периферической крови человека при воздействии синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), бактерий и их супернатантов / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, Я.В. Тяпаева, Ю.В. Белозерцева, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2016. Т.10 (19), № 2 (1). С.429-432 (РИНЦ – 0,634, PubMed).

10. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для создания косметических средств нового поколения с комбинированными эффектами - Ацеграм-гель и Ацеграм-спрей / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С.269-272 (РИНЦ – 0,634, PubMed).

11. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для создания лекарств нового поколения с комбинированными свойствами / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2016. Т.10 (19), № 2 (1). С.433-435 (РИНЦ – 0,634, PubMed).

12. Сравнительная оценка влияния синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ (Zp2) и супернатантов суточных культур грамотрицательных и грамположительных бактерий на продукцию цитокинов нейтрофилами периферической крови человека / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, **В.В. Дукардт**, Ю.П. Белозерцева, П.П. Курлаев, Я.В. Тяпаева, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2016. Т.10 (19), № 4. С.430-433 (РИНЦ – 0,634, PubMed).

На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва: от академика РАН, д.б.н., проф. **Зверева Виталия Васильевича**, заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (г. Москва); члена-корреспондента РАН, д.м.н., проф. **Свитич Оксаны Анатольевны**, директора ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова (г. Москва); д.б.н., проф. **Хайдукова Сергея Валерьевича**, старшего научного сотрудника лаборатории углеводов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и

Ю.А. Овчинникова Российской академии наук; д.м.н., проф., ЗДН РФ **Жесткова Александра Викторовича**, заведующего кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В отзывах замечаний и вопросов не содержится. Все рецензенты считают, что в исследовании содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология – по выявлению особенностей реакции нейтрофилов при фагоцитозе бактерий, а так же при воздействии синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Работа соответствует требованиям ВАК, автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748).

Официальные оппоненты – академик РАН, д.м.н., проф. **Толоян А.А.** и д.м.н., проф. **Калуцкий П.В.** – являются компетентными учеными в медицинской отрасли науки, имеют публикации, соответствующие сфере диссертационного исследования, посвященные изучению иммунобиологической роли цитокинов и механизмов действия антимикробных факторов.

Публикации **Толояна А.А.:**

1. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом / Д.А. Жебрун, А.Л. Маслянский, А. Г. Титов, А.П. Патрухин, А.А. Костарева, И.С. Гольцева, Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, *А.А. Толоян* // Научно-практическая ревматология. 2015. Т.53, № 1. С.58-62.

2. Роль цитокинов и хемокинов в лабораторной диагностике хронического вирусного гепатита С / А.В. Семенов, Н.А. Арсентьева,

Н.Е. Любимова, С.В. Тюленев, В.В. Басина, Е.В. Эсауленко, А.А. Тотолян // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т.60, №8. С. 45-51.

3. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С / Д.С. Елезов, И.В. Кудрявцев, Н.А. Арсентьева, В.В. Басина, Е.В. Эсауленко, А.В. Семенов, А.А. Тотолян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т.160, № 8. С.204-208.

4. Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом / А.Л. Маслянский, Д.А. Жебрун, А.Г. Титов, А.П. Патрухин, А.А. Костарева, И.С. Гольцева, А.А. Тотолян // Научно-практическая ревматология. 2016. Т.54, № 1. С.10-15.

5. Субпопуляционный состав В-клеток периферической крови у больных системной красной волчанкой / А.И. Будкова, С.В. Лапин, М.К. Серебряков, И.В. Кудрявцев, И.Н. Тришина, А.Л. Маслянский, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, №2. С.175-184.

6. Взаимосвязи вирусологических и морфологических показателей в фазах иммунного контроля и реактивации у больных хроническим гепатитом В / И.А. Габдрахманов, А.В. Семенов, Ю.В. Останкова, К.В. Козлов, К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Сухачев, Д.М. Шахманов, С.С. Жабров, А.С. Перемышленко, Ю.И. Буланьков, А.М. Иванов, А.А. Тотолян // Журнал инфектологии. 2017. Т.7, № 4. С.37-43.

7. Сравнительный анализ иммунологических методов детекции антифосфолипидных антител / О.Ю. Ткаченко, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Н.М. Лазарева, А.А. Шмонин, Л.Н. Соловьева, Е.А. Бондарева, С.А. Сельков, С.В. Чепанов, А.А. Тотолян // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т.62, № 1. С.40-44

8. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы / И.В. Кудрявцев, А.Г. Борисов, Е.В. Васильева, И.И. Кробинец, А.А. Савченко, М.К. Серебрякова, А.А. Толоян // Медицинская иммунология. 2018. Т.20, № 2. С.227-240.

9. Особенности экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 и их лигандов в периферической крови больных хроническим гепатитом С во время проведения противовирусной терапии с использованием пегилированных интерферонов / В.В. Басина, Н.А. Арсентьева, О.К. Бацунов, Н.Е. Любимова, А.В. Семенов, Е.В. Эсауленко, А.А. Толоян // Медицинская иммунология. 2019. Т.21, №1. С.107-120.

10. Роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов при некоторых иммунопатологических состояниях / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Д.А. Жебрун, Е.В. Васильева, А.А. Толоян // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 4. С. 617-632.

11. Цитокиновый профиль плазмы крови пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированный с мутациями в гене *GBA* / И.В. Милюхина, Т.С. Усенко, К.А. Сенкевич, М.А. Николаев, А.А. Тимофеева, Е.А. Агапова, А.В. Семенов, Н.Е. Любимова, А.А. Толоян, С.Н. Пчелина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т.168, № 10. С. 404-407.

Публикации **Калуцкого П.В.:**

1. Роль антимикробных пептидов в формировании микробиоценоза женского репродуктивного тракта на поздних сроках беременности / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, О.Н. Яковлева, М.И. Чурносков, П.В. Калуцкий, Г.А. Тафинцева // Молекулярная медицина. 2016. Т.14, № 6. С.59-62.

2. Зайцева Л.Ю. Состояние прооксидантной системы и содержание цитокинов у детей при острых кишечных инфекциях различной этиологии / Л.Ю. Зайцева, И.Г. Хмелевская, П.В. Калуцкий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 20.

3. Экспериментальное обоснование возможностей повышения эффективности антибактериальной терапии инфекционных осложнений

хирургической патологии / Д.А. Иванов, П.В. Калущкий, Г.М. Дубровин, О.А. Медведева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018. № 3. С. 82-85.

4. Клинико-иммунологическая эффективность использования полимурамила в комплексном лечении больных с параректальными свищами / Е.Ю. Заикин, В.А. Лазаренко, П.В. Калущкий, О.В. Калюжин, Н.Г. Бахтина, Е.И. Муханова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018. № 4. С.56-60.

5. Применение пептида Thr-Lis-Pro-Arg-Gly-Pro (селанка) для коррекции дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе / А.Ю. Мухина, М.В. Свищева, О.А. Медведева, П.В. Калущкий, А.В. Шевченко, И.И. Бобынцев, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов // Патент на изобретение № 2681217 от 05.03.2019. № 2018134991; заявл. 03.10.2018. опубл. 05.03.2019. Бюл.№7. 2 с.

Ведущая организация – **Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН** (ИЭГМ УрО РАН) – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ПФИЦ УрО РАН) – широко известна своими достижениями в изучении различных антимикробных механизмов и систем регуляции иммунитета (цитокинов), имеет публикации, соответствующие научной отрасли диссертации:

1. Гейн С.В. Влияние холодового стресса на функциональную активность перитонеальных макрофагов мыши в условиях блокады опиатных рецепторов // С.В. Гейн, И.Л. Шаравьева // Российский физиологический журнал имени Сеченова. 2016. Т. 102, № 2. С. 188-194.

2. Systemic activation of the immune system in hiv infection: the role of the immune complexes (hypothesis) / L.B. Korolevskaya, K.V. Shmagel, E.V. Saidakova, N.G. Shmagel // Medical Hypotheses. 2016. Т. 88. С.53-56.

3. Comprasion of anti-pertussis toxin ELISA and agglutination assays to assess immune responses to pertussis / P. Khramtsov, M. Bochkova,

V. Timganova, S. Zamorina, M. Rayev // *Infectious Diseases*. 2017. V.49, № 8. P.595-600. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1306101>.

4. The role of human chorionic gonadotropin in regulation of naïve and memory T cells activity in vitro / S.A. Zamorina, L.S. Litvinova, K.A. Yurova, O.G. Khaziakhmatova, V.P. Timganova, M.S. Bochkova, P.V. Khramtsov, M.B. Rayev // *International Immunopharmacology*. 2017. Oct. 54. P.33-38.

5. Баева Т.А. Временной фактор в регуляции цитокиновой секреции у мышей бета-эндорфином / Т.А. Баева, С.В. Гейн // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018. Т.62, № 1. С. 47-53.

6. Gein S.V. Effects of Glycolipid Rhodococcus Biosurfactant on Innate and Adaptive Immunity Parameters In Vivo / S.V.Gein, O.A.Kochina, M.S.Kuyukina, I.B. Ivshina // *Bull. Exp. Biol Med*. 2018. Jul; 165(3):368-372. doi: 10.1007/s10517-018-4172-0.

7. Lymphopenia-induced proliferation of CD4 T-cells is associated with CD T-lymphocyte exhaustion in treated HIV-infected patients / E.V. Saidakova, K.V. Shmagel, L.B. Korolevskaya, N.G. Shmagel, V.A. Chereshevnev // *Indian J Med Res*. 2018. Apr; 147(4):376-383.

8. Effects of Pregnancy-specific β -1-glycoprotein on the Helper T Cell Response / V. Timganova, M. Bochkova, P. Khramtsov, S. Kochurova, M. Rayev, S. Zamorina // *Archives of Biological Sciences*. 2019. V.71(2), P. 369-378. doi.org/10.2298/ABS190122019T.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, определяющая роль синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2 в системе взаимодействия пептид-цитокины нейтрофилов -бактерии;

предложена оригинальная научная гипотеза о наличии влияния низкомолекулярного синтетического пептида Zp2, представляющего собой

активный центр гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, на нейтрофилы и грамположительные и грамотрицательные бактерии, при этом пептид стимулирует секрецию цитокинов нейтрофилами, в том числе и при воздействии на них как самих бактерий, так и их супернатантов;

доказано наличие закономерностей, определяющих эффекты секреции цитокинов нейтрофилов в системе взаимодействия клетки – пептид – бактерии;

введены новые понятия и методики выявления секреции нейтрофилами широкого спектра цитокинов и влияния на их секрецию синтетического пептида Zp2 и бактерий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о наличии новых, неизвестных ранее свойств синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2 влиять на секрецию цитокинов нейтрофилами в системе взаимодействия клетки – пептид – бактерии;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных методов исследования цитокинов нейтрофилов и оценки механизмов цитокиновой регуляции в системе взаимодействия клетки – бактерии – пептид, как высокоспецифичных, так и интегральных, а также широкий спектр современных статистических методов;

изложены:

- факты, доказывающие влияние на цитокиновую активность нейтрофилов синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2;

- аргументы, свидетельствующие о широком спектре секреции цитокинов нейтрофилами и стимуляцией или депрессии их продукции при различных воздействиях (синтетический пептид, бактерии, продукты секреции бактерий);

- доказательства значимости влияния синтетического пептида Zp2 на цитокиновую продукцию нейтрофилов, в системе взаимодействия клетки – бактерии – пептид;

- доказательства зависимостей регуляторных влияний пептида Zp2 на секрецию цитокинов нейтрофилами, а также механизмов этой регуляции в системе взаимодействия нейтрофил – пептид - бактерии;

раскрыты существенные проявления теории, а именно: особенности влияния на секрецию нейтрофилов цитокинов в широком спектре, изменение спектра и уровней секреции цитокинов при воздействии на нейтрофилы различных комбинаций бактерий, их супернатантов и синтетического пептида Zp2;

изучены:

- основные механизмы иммуностимулирующего действия синтетического пептида Zp2;

- особенности влияния синтетического пептида Zp2 фактора на секрецию цитокинов нейтрофилов;

- механизмы влияния синтетического пептида Zp2 на секрецию цитокинов нейтрофилами при воздействии на них различных видов и штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, их супернатантов, а также при комбинации воздействия их с добавлением к системе синтетического пептида Zp2;

проведена модернизация способов оценки цитокинов нейтрофилов, разработана модель оценки цитокинов в системе взаимодействия живые клетки – бактерии – пептид.

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

разработаны и внедрены результаты, полученные в ходе исследования, а именно - разработана методология оценки цитокинового статуса фагоцитов (в частности, нейтрофилов), в том числе при их взаимодействии с грамположительными и грамотрицательными бактериями,

их экзометаболитами и синтетическим пептидом ZP2, включая различные комбинации указанных факторов, внедренная:

- в научно-исследовательскую деятельность лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН (г. Екатеринбург), лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г. Оренбург), ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России (г. Санкт-Петербург) – при разработке методических подходов к оценке функциональной активности нейтрофилов при их взаимодействии с бактериями различных видов;

- в учебный процесс студентов биологического и медицинского профиля в кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону) – комплекс новых научных положений, касающихся механизмов участия активных центров цитокинов в регуляции цитокинов клеток иммунной системы, на примере синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2

- в технологический процесс ООО «НПФ Верта» (Санкт-Петербург) и медицинскую практику работы ООО «Академический инновационный научный центр» (г. Челябинск), ООО «Медицинский лабораторный центр «Фамилия» (г. Челябинск) – при разработке и использовании косметологических препаратов «АЦЕГРАМ-гель» и «АЦЕГРАМ-спрей»;

определена перспектива использования полученных данных в процессах создания тест-систем для оценки цитокинов, с учетом влияния пептида на цитокиновую секрецию клеток иммунной системы в условиях взаимодействия пептид – клетки – бактерии, а также с учетом цитокиноподобной активности бактерий, в первую очередь стафилококков;

создана система практических рекомендаций для более эффективного использования тест систем определения уровней цитокинов в системе

взаимодействия пептид – нейтрофилы – бактерии;

представлены рекомендации по разработке методики оценки цитокинового статуса нейтрофилов, которую можно использовать для определения влияния различных факторов на продукцию фагоцитами цитокинов. При изучении содержания цитокинов в инфицированных биоматериалах требуется учитывать цитокиноподобную и антицитокиновую активность сопутствующих бактерий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ – результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием коммерческих наборов для проведения лабораторных исследований в точном соответствии с инструкциями производителей, с использованием стандартизированных калибровочных и контрольных материалов; методы исследования современны, используются для мультиплексного анализа широкого спектра цитокинов; статистические методы разнообразны и адекватны;

теория построена на использовании известных, проверяемых данных, фактах о наличии регуляторных эффектов синтетических пептидов активных центров цитокинов на секрецию цитокинов клеток при различных воздействиях и повреждениях, в том числе микробных и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея исследования **базируется** на анализе экспериментального материала, обобщении литературных данных о механизмах цитокинов и их синтетических аналогов, обладающих регуляторными эффектами, в том числе и на секрецию цитокинов нейтрофилами;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по регуляторным эффектам цитокинов и их синтетических аналогов;

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

использованы современные методики сбора и обработки исходной

информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием экспериментального материала (клетки иммунной системы, грамположительные и грамотрицательные бактерии различных видов), включенных в исследование, и разбивки их на группы, статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0»;

Личный вклад соискателя состоит:

включенное участие на всех этапах процесса: **непосредственном участии** в получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, концептуальности и взаимосвязи выводов с поставленной целью и задачами.

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

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Дукардта В.В. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи для отрасли знаний – медицинские науки, по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология, в которой проведен анализ механизмов цитокиновой регуляции нейтрофилов при фагоцитозе бактерий и воздействии синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ZP2; по актуальности, объему наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов диссертация полностью соответствует критериям раздела II «Положения о присуждении

ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и принял решение присудить Дукардту В.В. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

На заседании 18 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Дукардту Виктору Владимировичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности защищаемой диссертации 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология (доктора медицинских наук), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав диссертационного совета, дополнительно введены на разовую защиту – 0 чел., проголосовали:

«за» присуждение учёной степени кандидата медицинских наук Дукардту Виктору Владимировичу - 15, «против» - 0, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН, академик РАН,
д.м.н., проф.



В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

19 декабря 2019 года