

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
ген.-корр. РАН, д.м.н., проф. РАН
Свитич О.А.

ОТЗЫВ _____ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны на тему «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

Актуальность темы выполненной диссертации

Инфекционные болезни играют важную роль в формировании соматической патологии. В настоящее время доказан инфекционный генез заболеваний, которые ранее считались неинфекционными. Манифестация многих аллергических, респираторных, сердечно-сосудистых, дерматологических и других соматических заболеваний ассоциирована с вирусной и бактериальной инфекцией. В свою очередь течение и исход многих соматических заболеваний меняются на фоне инфекций, что требует внесения корректив в диагностику и терапию таких состояний. Инфекционный агент способен запускать аномальный иммунный ответ, включая развитие иммуносупрессии и аутоиммунных реакций. В связи с этим важным направлением исследований является выявление причинно-следственных связей между инфекциями, соматической патологией и иммунитетом. Повышение неспецифической защиты организма на основе адекватного реагирования системы врожденного иммунитета является актуальной задачей в профилактике и терапии иммунозависимых заболеваний.

Для решения этой проблемы необходимы новые подходы, основанные на возможности регулирования направленности и интенсивности развития иммунного ответа на основе комплексного изучения микробиома, генома, транскриптома, метаболома у лиц в состоянии здоровья и у пациентов с различными заболеваниями.

Диссертационная работа С.В. Гурьяновой направлена на решение актуальной задачи, заключающейся в определении механизмов регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения на основе детального исследования иммунологических и молекулярно-биологических факторов, участвующих в регуляции иммунного гомеостаза в норме и при патологии, ассоциированной с воспалением. Комплексный анализ факторов, участвующих в инициации и ослаблении воспалительного процесса имеет фундаментальное значение для понимания причин неадекватного ответа на воспалительные стимулы.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Характеристика работы

Диссертационная работа Гурьяновой С.В. соответствует современным требованиям, изложена на 306 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 717 источников, в том числе 81

отечественных и 636 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками и 16 таблицами.

В разделе «Введение» автором четко обоснован выбор темы, сформулированы цель исследования, и задачи для ее выполнения, положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» содержит исчерпывающие сведения о механизмах развития врожденного иммунитета. Представлены подробные данные о структуре и свойствах биорегуляторов бактериального происхождения – мурамилпептидах, липополисахаридах и бактериоцинах. Приведены данные их использования в медицине и пищевой промышленности. Данные литературы, свидетельствуют о том, что мурамилпептиды, липополисахариды и бактериоцины вызывают не только провоспалительный ответ, но и противовоспалительные реакции. Это противоречие представляет интерес и требует объяснения. На основе обширного анализа данных литературы автор убедительно обосновывает цель и задачи диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» дана детальная характеристика использованных в работе методов и клинко-иммунологических подходов к решению поставленных автором задач. Выбранные методы исследования адекватны и позволяют посредством их решения достигнуть поставленной цели исследования. В работе использованы иммуномодуляторы бактериального происхождения: мурамилпептиды (ГМДП) – синтетические аналоги минимального структурного компонента пептидогликана грамположительных и грамотрицательных бактерий, липополисахарид (ЛПС) – природный антиген клеточной стенки грамотрицательных бактерий, бактериоцин низин, формулы каждого из которых представлены и проиллюстрированы автором. Для каждого из проведенных экспериментов автор отдельно приводит характеристики экспериментальных групп и подробное описание методик, дополненных собственными фотографиями, что существенно упрощает восприятие

информации. Автором использован внушительный и разнообразный спектр современных и высокоинформативных методов исследования, что обосновывает надежность полученных данных.

Результаты собственных исследований представлены в 3, 4 и 5 главах диссертации. Каждая из глав содержит несколько логически связанных между собой подразделов и отражает результаты проведенных экспериментов. Автором исследована и проведена оценка гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета, изменяющихся под действием мурамилпептидов, липополисахарида и бактериоцина низина. Положительным моментом является обоснование полученных результатов и их связь с ранее проведенными исследованиями. Результаты проведенной автором работы систематизированы, обобщены и обсуждены в завершающем работу разделе «Заключение».

Выводы диссертации соответствуют задачам исследования, четко сформулированы и логично вытекают из полученных автором результатов.

Работа написана грамотным литературным языком, материал диссертации изложен последовательно. При обсуждении собственных результатов автор приводит глубокий анализ известных в настоящее время данных современной мировой литературы, что позволяет сделать обоснованные и грамотные выводы при их сопоставлении с большим объемом собственных данных.

В целом, содержание диссертации, ее оформление, характер изложения материала соответствует всем установленным критериям, предъявляемым к диссертациям.

Аннотация диссертации структурирована, полностью отражает материалы диссертационной работы, содержит список публикаций по теме диссертации.

Результаты исследований Гурьяновой С.В. прошли апробацию на научно-практических конференциях, съездах и симпозиумах, в том числе с международным участием, и отражены в 41 научной работе, из них 25- в

изданиях, рекомендованных ВАК РФ (по специальности 3.2.7. Иммунология) и/или рецензируемых в МБД Scopus, RSCI, PubMed.

Достоверность и научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования основана на комплексном анализе факторов, ответственных за индукцию провоспалительных и противовоспалительных стимулов в ответ на действие биорегуляторов бактериального происхождения в исследованиях *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*.

Гурьяновой С.В. впервые проведен анализ гуморальных и клеточных факторов при моделировании аллергического воспаления у мышей. Показано что продолжительное воздействие низких доз биорегуляторов бактериального происхождения (ГМДП и ЛПС) до воздействия аллергена - овальбумина (OVA) имеет защитный эффект, а при совместном с аллергеном введении ЛПС или ГМДП осложняет тяжесть аллергического воспаления.

Автором впервые проведена оценка смещения баланса субпопуляций дендритных клеток при воздействии ЛПС, ГМДП, низина, адреналина и норадреналина и охарактеризованы фенотипические изменения дендритных клеток.

Впервые обнаружено влияние глюкозаминилмурамилдипептида на увеличение разнообразия представителей микробиологического сообщества слизистых полости рта в норме и при кариозной патологии. Впервые определен механизм эффективности глюкозаминилмурамилдипептида при монотерапии псориаза в период ремиссии.

Впервые показано профилактическое влияние глюкозаминилмурамилдипептида в предотвращении тяжелого течения острых респираторных заболеваний и увеличение функциональной активности эффекторных клеток врожденного иммунитета.

Впервые предложен комплексный подход регуляции иммунного гомеостаза с отложенной по времени негативной регуляцией воспаления с помощью биорегуляторов бактериального происхождения. Важным

результатом исследования является обнаруженный автором механизм разнонаправленной регуляции иммунного ответа при использовании исследуемых биорегуляторов бактериального происхождения, который заключается в том, что на начальном этапе действия биорегуляторов происходит активация провоспалительных реакций, а на последующих этапах активизируются противовоспалительные факторы.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказана достаточным объемом проведенных исследований, выполненных с использованием современных и адекватных методов. Статистический анализ данных выполнен с использованием прикладных программ GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) и Microsoft Office Excel 2010.

Обоснованность полученных результатов и выводов обеспечена соответствующим дизайном исследования, детальным анализом результатов клинических и экспериментальных исследований *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационная работа Гурьяновой С.В. существенно дополняет и расширяет имеющиеся представления о механизмах регуляции воспалительных процессов в норме, при аллергическом и инфекционном процессе. Автором убедительно доказано воздействие биорегуляторов бактериального происхождения на иммунный гомеостаз через их влияние на микробиом, иммунокомпетентные клетки и на внутриклеточные сигнальные пути.

В ходе исследования установлено разнонаправленное влияние ЛПС и ГМДП на воспалительные реакции в зависимости от микроокружения и длительности воздействия.

Раскрыт механизм терапевтической активности ГМДП при псориазе в период ремиссии и в предотвращении респираторных вирусных инфекций в неблагоприятный эпидемиологический период.

Получены новые данные о влиянии мурамилпептидов, ЛПС и низина на продукцию цитокинов, а также ростовых факторов, что имеет прикладное значение, так как на их основе могут быть разработаны новые подходы к терапии и профилактике аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Автором убедительно представлены новые данные о механизме формирования положительной и отрицательной обратной связи при воздействии ГМДП и ЛПС и возможность направленной регуляции воспалительной реакции.

Показана способность дисахаридсодержащих мурамилпептидов с D-конфигурацией изоглутамина повышать продукцию моонуклеарными клетками провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Липополисахарид, глюкозаминилмурамилдипептид и низин влияют на продукцию хемокинов, факторов роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это дает возможность регулировать разнонаправленные иммунологические процессы с помощью биорегуляторов.

В целом можно заключить, что системный анализ исследования имунотропных эффектов глюкозаминилмурамилдипептида и липополисахарида обосновывает целесообразность их использования в разработке эффективных способов терапии в рамках персонифицированной медицины. Важным результатом исследования является обнаруженный механизм регуляции разнонаправленных иммунологических процессов с помощью биорегуляторов бактериального происхождения.

Предложена гипотеза о возможности контроля биорегуляторами бактериального происхождения характера и интенсивности воспалительного процесса. Характер влияния биорегуляторов бактериального происхождения зависит от концентраций и длительности их применения. При этом изменяется состав субпопуляций иммунокомпетентных клеток, хемокинов, ростовых

факторов и цитокинов, а также экспрессия генов рецепторов врожденного иммунитета и транскрипционных факторов, участвующих в ослаблении воспалительной реакции. Полученные новые знания позволили существенно приблизиться к пониманию и обоснованию механизма ряда биологических эффектов мурамилпептидов, липополисахарида и низина, в том числе противовоспалительного, что может служить фундаментальной основой разработки способов контроля воспаления и иммунопрофилактики.

Рекомендации по использованию данных и выводов диссертации

Результаты исследования рекомендуется применять при разработке новых способов фармакотерапии с использованием липополисахарида, мурамилпептидов и бактериоцинов с учетом особенностей их воздействия на иммунную систему. Результаты исследования целесообразно использовать при анализе причин иммуноопосредованных патологий на основе контроля факторов, усиливающих воспалительный процесс и факторов, участвующих в реализации отрицательной обратной связи в рамках персонифицированной медицины.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. При ознакомлении с работой возник вопрос, носящий дискуссионный характер:

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

Указанный вопрос не несет принципиального характера и не влияет на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения» является законченной научно-квалификационной 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 нейтрофильных гранулоцитах.

Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов соответствует разделу II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415), а ее автор Гурьяновой Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела иммунологии и аллергологии, протокол № 2 от 3 сентября 2024 года.

Заведующий лабораторией
терапевтических вакцин, доктор
медицинских наук, профессор

Подпись Курбатовой Екатерины Алексеевны заверяю

Курбатова Е.А.

Ученый секретарь ФГБНУ
им. И.И. Мечникова
03.09.2024

Васильева А.В.

105064, Российская Федерация, г. Москва, Малый Казенный переулок,
д.5а, тел. +7 (495) 917-47-74, E-mail: kurbatova6162@yandex.ru

Отзыв ведущей организации – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» – поступил «17» сентября 2024 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

[Redacted Signature]

Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлена «17» сентября 2024 года

Соискатель

[Redacted Signature]

С.В. Гурьянова