

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны
«Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами
бактериального происхождения», представленной на соискание ученой
степени доктора биологических наук по специальности

3.2.7. Иммунология

Рост инфекционных и аллергических заболеваний актуализирует задачу поиска новых способов терапии и профилактики воспалительных заболеваний. Диссертационная работа Гурьяновой С.В. посвящена определению механизмов, обеспечивающих поддержание иммунного гомеостаза на примере воздействия биорегуляторов бактериального происхождения липополисахарида, мурамилпептидов и бактериоцина низина *in vivo*, *in vitro* и *ex vivo* и является актуальной для иммунологии.

Сформулированные цель и задачи отвечают современным требованиям науки, при решении поставленных задач использованы современные гистологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы. Обработка полученных результатов выполнена с применением адекватных статистических методов.

На основании автореферата можно сделать вывод, что при выполнении работы Гурьяновой С.В. получены новые научные данные о влиянии липополисахарида, мурамилпептидов и бактериоцина низина на инициацию воспалительных реакций и их элиминацию, а также модулирование липополисахаридом и мурамилпептидом стимулирующего влияния норадреналина на иммунокомпетентные клетки. Установлено воздействие бактериальных биорегуляторов на иммунокомпетентные клетки на уровне транскрипции, экспрессии цитокинов и хемокинов, на метаболические пути, а также на изменение состава микрофлоры ротовой полости.

Поставленные цель и задачи выполнены, результаты исследования соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражены в

выводах. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности данных исследований и сведений, имеющихся в научной литературе.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к оформлению диссертационных исследований. Автореферат написан грамотным научным языком. Материал изложен последовательно. Результаты иллюстрированы рисунками и таблицами. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Замечаний к автореферату нет.

Результаты, полученные автором, несомненно, являются новыми, поскольку существенно дополняют общепринятые представления о механизмах воспалительных реакций, что способствует развитию современной иммунологии.

Результаты исследования отражены в 41 публикации, из которых 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

Заключение

Диссертационное исследование Гурьяновой Светланы Владимировны на тему: «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. - Иммунология, соответствует критериям, предъявляемым Минобрнауки России к докторским диссертациям, является самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, имеющей важное социально-экономическое значение. В диссертационной работе решена научная проблема, значимая для биологической области науки, научной специальности 3.2.7. Иммунология, а

именно, дана оценка разнонаправленного воздействия биорегуляторов бактериального происхождения на основании анализа механизмов инициации воспалительных и противовоспалительных реакций иммунокомпетентных клеток, что позволило определить их воздействие на различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток, многочисленные пути внутриклеточных процессов, на изменение разнообразия представителей микробиома.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям 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, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024), а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Главный эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ
доктор биологических наук

 — Н.А. Алпатова

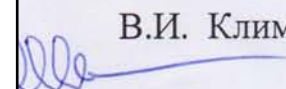
Я, Алпатова Наталья Александровна, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.

 — Н.А. Алпатова

«04» сентября 2024 год

Подпись доктора биологических наук Алпатовой Н.А. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

«04» сентября 2024 год

 — В.И. Климов

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, E-mail: general@expmed.ru Тел.: +7 8 (495) 625-43-42. Сайт: <https://www.regmed.ru/about/centre/>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Одна из главных задач современности – это борьба с неадекватным реагированием иммунной системы на безвредные антигены или патогены: излишняя реактивность может приводить к аллергическим реакциям или цитокиновому шторму со всеми последующими осложнениями, в то время как недостаточная реактивность иммунной системы на патогены может приводить к персистенции патогена и хронизации воспалительного процесса. Адекватное реагирование иммунной системы зависит от множества факторов – генетических особенностей, воздействия внешней среды, наличия сопутствующих патологий, а также от состава микробиоты, в норме присутствующей на кожных покровах и слизистой. Очевидно, что представители бактериального сообщества, населяющие наши покровы с момента рождения, оказывают постоянное влияние на иммунную систему человека через специфические рецепторы, распознающие образы патогенности, а также посредством неспецифического воздействия на эпителиальные и иммунокомпетентные клетки. В данном аспекте интерес представляет не только исследование способов поддержания иммунного гомеостаза бактериальными биорегуляторами в норме, но и определение механизма их воздействия на клетки хозяина с возможностью управления направлением иммунного реагирования.

Таким образом, актуальность диссертационной работы С.В. Гурьяновой, направленной на изучение механизмов регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения, а именно липополисахаридом и мурамил пептидами через специфические рецепторы врожденного иммунитета и бактериоцином низином, не специфически взаимодействующего с мембранами, не вызывает сомнений.

Сформулированная цель соответствует задачам исследования, методы исследований своевременны а их использование в полной мере позволяют реализовать поставленные задачи. Способы статистической обработки адекватны и обосновывают полученные результаты и выводы. Результаты настоящей работы имеют большое научное и практическое значение. Клинический иммунолог получает дополнительную информацию о механизмах воздействия иммуномодуляторов на основе фрагментов бактериальных клеточных стенок, необходимую для назначения эффективной терапии. Изученные биорегуляторы рбактериального происхождения – липополисахарид, глюкозаминилмурамил дипептиды и бактериоцин низин могут быть использованы в качестве перспективных средств для разработки новых способов фармакологической терапии иммуноопосредованных заболеваний.

Данные представленные в автореферате соответствуют данным диссертационного исследования. Знакомство с авторефератом позволяет сделать вывод, что диссертационная работа С.В. Гурьяновой выполнена на высоком методическом уровне с применением современных валидированных методик, достоверность результатов не вызывает сомнений.

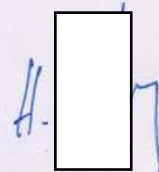
Результаты работы представлены на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликована 41 научная работа, из которых 25 индексируются в Web of Science или Scopus; 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ; 13 публикаций – в материалах научных конференций. Представленный автореферат диссертации полностью соответствует специальности 3.2.7. – Иммунология и не вызывает замечаний.

Заключение

Диссертационная работа 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 отрицательной обратной связи, приводящей к ослаблению воспаления, оценке влияния мурамилпептида на изменение микробиоценоза ротовой полости, получении новых данных о фенотипических изменениях дендритных клеток, регулирующих 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.

Главный научный сотрудник
НИО лабораторной диагностики
НИЦ ФГБУ "Всероссийский Центр
Экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова" МЧС России
д.м.н., профессор Калинина Наталия Михайловна



Тел. +7(911)-992-65-61
E-mail: doctkalin@mail.ru

« 1 » сентября 2024г.

Подпись д.м.н., профессора Н.М. Калининой заверяю:

Ученый секретарь диссертационного совета
ФГБУ "Всероссийский Центр
Экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова" МЧС России к.м.н. Санников М.В.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. - Иммунология

Диссертационная работа С.В. Гурьяновой посвящена изучению механизмов регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения на основании определения молекулярно-генетических биомаркеров иммунокомпетентных клеток. Актуальность такого исследования несомненна в связи с широкой распространенностью и продолжающимся ростом аллергических и воспалительных заболеваний, развитием осложнений и тяжелых форм этих заболеваний, резистентных к проводимой терапии. В настоящее время установлена взаимосвязь между микробиотой человека, его генетической предрасположенностью и степенью выраженности воспалительного процесса, в том числе при аллергопатологиях. Однако механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения изучены недостаточно. В связи с этим очевидно, что изучение механизмов регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения является перспективным направлением современной иммунологии.

Цель и задачи, сформулированные в исследовании, отвечают современным требованиям науки, аргументированно представлена новизна исследования, даны практические рекомендации.

В работе автором представлены данные, раскрывающие механизмы воздействия липополисахарида, мурамилпептидов и бактериоцина низина на изменение фенотипических и функциональных характеристик иммунокомпетентных клеток, а также показано влияние мурамилпептида на изменение состава микробиологического сообщества ротовой полости.

Выявлены значимые молекулярно-генетические маркеры на разных этапах воздействия агонистов рецепторов врожденного иммунитета. Показано, что биорегуляторы бактериального происхождения могут как активировать воспалительные реакции, так и запускать процессы, ослабляющие воспаление.

В работе Гурьяновой С.В. использованы современные методы исследования для определения гистологических, молекулярно-генетических и иммунологических показателей воздействия биорегуляторами бактериального происхождения в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Результаты исследований, полученные автором, являются новыми, существенно дополняя общепринятые представления о механизмах воздействия биорегуляторов бактериального происхождения, что, несомненно, может способствовать для последующего развития современной иммунологии. Объем, выполненных исследований, их современный уровень, полностью соответствуют решению сформулированных автором задач, а выбор адекватных статистических методов обработки данных позволили сформулировать обоснованные положения. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на глубоком анализе полученных данных и сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе. Необходимо отметить, что сформулированные автором положения и выводы имеют не только важное теоретическое значение, но и определяют перспективные практические подходы для клинического применения биорегуляторов бактериального происхождения.

Выводы полностью соответствуют содержанию работы и согласуются с поставленными целью и задачами, опираются на статистически обработанные фактические данные. Результаты работы опубликованы в 41 публикации, из которых 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 (по

специальности 3.2.7. Иммунология); 13 публикаций - в материалах научных конференций.

Автореферат имеет традиционную структуру, отражая основные разделы диссертации, актуальность темы исследования, с последовательным и логичным изложением данных собственных исследований, сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Принципиальных вопросов и замечаний по представленному в автореферате материалу нет.

Заключение:

На основании автореферата можно заключить, что диссертационное исследование Гурьяновой Светланы Владимировны на тему: «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. - Иммунология, соответствует критериям, предъявляемым Минобрнауки России к докторским диссертациям, является самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, имеющей важное социально-экономическое значение. Исследования проводились на высоком научно-методическом уровне. Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям 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, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024), а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник организационно-исследовательского отдела
ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России

С.О. Ключников

Я, Сергей Олегович Ключников, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта Гурьяновой Светланы Владимировны.

«30» августа 2024 год



С.О. Ключников

Подпись д.м.н., профессора С.О. Ключникова

ЗАВЕРЯЮ

Специалист по кадрам



Руденко АА



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства", 121059, г. Москва, ул. Б. Дорогомиловская, д.5, тел. ++7 499 795 6888. Сайт - <https://www.sportfmba.ru/>.
E-mail: fnkcsm@sportfmba.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. -

Иммунология

В настоящее время все больше и больше внимания уделяется изучению врожденного иммунитета, так как он является пусковым механизмом развития как острого, так и хронического воспаления любой этиологии. Наличие большого количества медиаторов воспалительных процессов, генетическая и возрастная предрасположенность, предпочтения в питании осложняют выбор значимых факторов в дисрегуляции воспаления и подбор адекватных способов коррекции иммунологических нарушений. Медиаторы воспаления могут активировать необратимые процессы, приводящие к ремоделированию тканей, нарушению функций систем и органов. При этом необходимо учитывать роль комменсальных микроорганизмов, населяющих слизистые покровы и кожу, которые могут модулировать иммунные реакции. Несмотря на многочисленные гипотезы, на данный момент недостаточно данных для объяснения феномена иммунологической толерантности к комменсальной микрофлоре и влияния симбиотических бактерий на течение аллергических и воспалительных процессов. Поскольку биорегуляторы бактериального происхождения могут быть как индукторами, так и супрессорами воспаления, вопросы взаимодействия различных факторов являются актуальными, и поэтому особое внимание уделяется изучению механизмов взаимодействия.

Отмечается стандартное написание автореферата с последовательным и логичным сообщением данных собственных исследований. В автореферате обоснована актуальность изучаемого вопроса и выбор темы исследования. Цель и задачи, сформулированные в исследовании Гурьяновой С.В., представляются весомыми и отвечают современным требованиям науки. Детально представлена новизна исследования, даны рекомендации по реализации полученных данных в практическом аспекте.

Гурьяновой С.В. использованы современные методы исследования для определения иммунологических, гистологических, молекулярно-генетических и биохимических показателей, всесторонне характеризующих влияние биорегуляторов бактериального происхождения, а именно

липополисахарида, мурамилпептидов и бактериоцина низина, на субпопуляции иммунокомпетентных клеток.

Результаты, полученные автором, несомненно, являются новыми, поскольку существенно дополняют общепринятые представления о механизмах воспалительных реакций, что способствует развитию современной биомедицинской науки. Поставленные цель и задачи выполнены, результаты исследования соответствуют поставленным и задачам и в полной мере отражены в выводах. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности данных исследований и сведений, имеющих в научной литературе. 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.

Таким образом, выводы полностью соответствуют содержанию работы и согласуются с поставленными целью и задачами, опираются на статистически обработанные фактические данные. Наиболее значимые результаты работы отражены в 41 публикации, из которых 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 (по специальности 3.2.7. Иммунология); 13 публикаций - в материалах научных конференций.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение: диссертационное исследование Гурьяновой Светланы Владимировны на тему: «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. - Иммунология, соответствует критериям, предъявляемым Минобрнауки России к докторским диссертациям, является самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, имеющей важное социально-экономическое значение. В диссертационной работе решена научная проблема, значимая для биологической области науки, научной специальности 3.2.7. Иммунология, а именно, дана оценка разнонаправленного воздействия биорегуляторов бактериального происхождения на основании анализа механизмов инициации воспалительных и противовоспалительных реакций иммунокомпетентных клеток, что позволило определить их воздействие на различные субпопуляции

иммунотентных клеток, на изменение разнообразия представителей микробиома, многочисленные пути внутриклеточных процессов, участвующих в фосфорилировании митоген-активируемых протеинкиназ, гидролизе фосфолипидов, генов адаптерных белков и рецепторов, ответственных за связывание с иммуноглобулинами и цитокинами.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям 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, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024), а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Научный руководитель отделения иммунопатологии взрослых,
заведующая отделением интенсивной терапии/реанимации
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России,
Заслуженный врач России
доктор медицинских наук, профессор



Т.В. Латышева

Я, Латышева Татьяна Васильевна, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.



Т.В. Латышева

«30» августа 2024 год



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24., тел. +7 (499) 311-67-78. Сайт - <https://nrcii.ru/>. E-mail: info@nrcii.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Диссертационная работа Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения» посвящена изучению влияния на иммунные процессы в организме человека и лабораторных животных биорегуляторов бактериального происхождения, в роли которых выступают липополисахариды (ЛПС) и мурамилпептиды (МП) – компоненты клеточной стенки микроорганизмов. Известно, что человек и микроорганизмы существуют в симбиозе, и бактерии играют существенную, иногда даже жизнеопределяющую роль в здоровье человека. Поэтому тематика, разработанная в диссертации С.В. Гурьяновой, является актуальной, содержит как фундаментальные, так и прикладные аспекты, что полностью коррелирует с требованиями к докторским диссертациям в области медико-биологических наук.

Пути достижения поставленной цели по определению механизмов регуляции иммунной системы биорегуляторами ЛПС и МП при различных патологических состояниях намечены в четко сформулированных задачах, которые демонстрируют серьезный подход к проблеме и многообразие экспериментов, необходимых для их решения.

Экспериментальная работа выполнена на высоком методическом уровне, полностью соответствующем современным требованиям к исследованиям в области иммунологии.

Выводы, сформулированные по результатам исследований, отвечают на все вопросы, поставленные в задачах, и свидетельствуют о глубокой проработке

оригинальных данных, полученных в экспериментах, ясном понимании причинно-следственных связей, выявленных в них, дают представление о возможном продолжении исследований в направлении разработки новых медицинских стратегий для оптимизации иммунных реакций организма.

Автореферат написан очень подробно, прекрасно иллюстрирован и, соответственно, дает полное представление как о ранее известных сведениях по рассмотренным вопросам, так и о выполненных инновационных исследованиях, и обо всей диссертационной работе в целом.

Все вышесказанное свидетельствует о выраженной актуальности, новизне и практической значимости диссертационной работы С.В. Гурьяновой. Это подтверждается также публикациями с ее соавторством в высокорейтинговых научных изданиях, содержащими все полученные результаты, которые были своевременно представлены на суд широкой научной общественности и легли в основу рукописи диссертации.

Серьезных замечаний к тексту автореферата нет. Небольшие синтаксические погрешности не препятствуют полному пониманию представленного материала, его обсуждения и выводов.

Заключение

Диссертационная работа 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 многокомпонентная проблема, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки: выявлено разнонаправленное влияние 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. 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.

Ведущий научный сотрудник отделения
экспериментальной фармакологии и токсикологии
МНИОИ имени П.А. Герцена — филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
д.б.н.  Е.Р. Немцова

«19» сентября 2024 года

Я, Немцова Елена Романовна, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.

 Е.Р. Немцова

Подпись д.б.н. Е.Р. Немцовой
ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
К.б.н.  Е.П. Жарова

Название и адрес организации:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени
П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
"Национальный медицинский исследовательский центр радиологии"
Министерства здравоохранения РФ, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3;
E-mail: contact@nmicr.ru, Тел. +7 (495) 150-11-22. Сайт: <https://new.nmicr.ru/>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. -

Иммунология

Актуальность работы Гурьяновой С.В. обусловлена значительным ростом воспалительных и аллергических заболеваний, связанным с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой и экологическими факторами. Для повышения эффективности терапии и профилактики пациентов этой группы заболеваний возникла необходимость разработки новых подходов. Наличие большого количества медиаторов воспалительных процессов, генетическая и возрастная предрасположенность, предпочтения в питании осложняют выбор значимых факторов в дисрегуляции воспаления и подбор адекватных способов коррекции иммунологических нарушений. Медиаторы воспаления могут активировать необратимые процессы, приводящие к ремоделированию тканей, нарушению функций систем и органов. В организме человека на поверхности кожи и слизистых обитают бактерии, грибы, вирусы, которые посредством рецепторов врожденного иммунитета распознаются и обеспечивают иммунологическую толерантность организма человека к чужеродным антигенам. Несмотря на многочисленные гипотезы, на данный момент недостаточно данных для объяснения феномена иммунологической толерантности к комменсальной микрофлоре. Представленная работа раскрывает механизм, обеспечивающий поддержание иммунного гомеостаза за счет мохранения баланса между индукторами и супрессорам воспаления, а также анергии.

Цель и задачи, сформулированные в исследовании Гурьяновой С.В., представляются весомыми и отвечают современным требованиям науки.

В ходе выполнения работы Гурьяновой С.В. получены новые научные данные о состоянии параметров клеточного и гуморального иммунитета

периферической крови в норме и при патологических процессах, ассоциированных с инфекцией и атопией. В модели атопической бронхиальной астмы получены новые данные, объясняющие причины как возможного прогрессирования аллергического воспаления, так и уменьшения иммунного реагирования, а также причины сокращения сроков ремиссии. Раскрыты внутриклеточные механизмы и динамические параметры, запускающие и останавливающие воспаление. Проведен сравнительный анализ фенотипических и функциональных изменений иммунокомпетентных клеток. Установлено, что липополисахарид, мурамилпептид и бактериоцин низин модулируют изменения, вызванные норадреналином, действие которого приводит к формированию провоспалительного профиля в мононуклеарных клетках периферической крови человека. Выявлен механизм регуляции иммунного гомеостаза с помощью биорегуляторов бактериального происхождения на уровне микроорганизмов и иммунокомпетентных клеток.

Создан новый подход, позволяющий осуществлять прогноз реагирования иммунной системы на бактериальные биорегуляторы в зависимости от контекста воздействия. Впервые показано влияние мурамилпептидов на изменение состава и увеличение разнообразия представителей микробиологического сообщества в ротовой полости.

Исследование проведено с использованием разнообразных современных иммунологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов. Оценка результатов выполнена с применением адекватных статистических методов.

Поставленные цель и задачи были выполнены, результаты исследования соответствуют поставленным и задачам и в полной мере отражены в выводах. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности данных исследований и сведений, имеющих в научной литературе.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с предъявленными требованиями. Его структура и стилистика не вызывают замечаний. Автореферат написан грамотным научным языком. Материал изложен последовательно. Результаты иллюстрированы рисунками и таблицами, облегчающими их восприятие. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний нет.

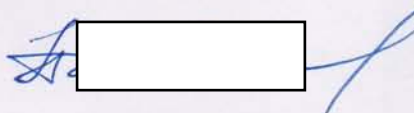
Результаты, полученные автором, несомненно, являются новыми, поскольку существенно дополняют общепринятые представления о механизмах воспалительных реакций, что способствует развитию современной биомедицинской науки.

Наиболее значимые результаты работы отражены в 41 публикации, из которых 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

Заключение: диссертационное исследование Гурьяновой Светланы Владимировны на тему: «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. - Иммунология», соответствует критериям, предъявляемым Минобрнауки России к докторским диссертациям, является самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, имеющей важное социально-экономическое значение. В диссертационной работе решена научная проблема, значимая для биологической области науки, научной специальности 3.2.7. Иммунология, а именно, дана оценка разнонаправленного воздействия биорегуляторов бактериального происхождения, на основании анализа механизмов инициации воспалительных и противовоспалительных реакций иммунокомпетентных клеток, что позволило определить их воздействие на многочисленные пути внутриклеточных процессов, участвующих в фосфорилировании митоген-активируемых протеинкиназ, гидролизе фосфолипидов, генов адаптерных белков и рецепторов, ответственных за связывание с иммуноглобулинами и цитокинами.

Работа С.В.Гурьяновой по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям 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, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024), а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заведующий отделом иммунологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
Минобрнауки России
доктор биологических наук, профессор

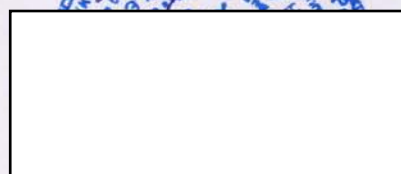

А.В. Полевщиков

Я, Полевщиков Александр Витальевич, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.


А.В. Полевщиков

«03» сентября 2024 год

*Подпись А.В. Полевщикова удостоверяю,
Зам. начальника УРПи ОДО
ФГБНУ «ИЭМ»*



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), 197022, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12 тел. +7 (812) 2346868 E-mail: iem@iems.spb.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны
«Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального
происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора
биологических наук по специальности 3.2.7. - Иммунология**

Диссертация посвящена актуальной проблеме современной иммунологии - регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения, в том числе низкомолекулярными соединениями, фрагментами клеточных стенок бактерий и бактериальным антимикробным пептидом. Инициация воспалительного процесса является необходимым этапом реагирования на чужеродные антигены и в норме приводит к элиминации патогена и прекращению воспалительной реакции. Степень выраженности воспалительного процесса должна быть скоординирована для адекватного ответа на антиген без ущерба для организма. Недостаточная реактивность иммунной системы может приводить к хронизации воспалительного процесса и персистенции инфекционного агента; в то же время излишняя реактивность ассоциирована с повышением воспалительных медиаторов, развитием воспалительного фенотипа и может приводить к различным патологиям, включая аллергическое воспаление. При этом происходят структурные и функциональные изменения как системы адаптивного, так и системы врожденного иммунитета. В настоящий момент несмотря на многочисленные данные нет объяснения иммуномодулирующего действия биорегуляторов бактериального происхождения, а именно – их провоспалительной и противовоспалительной активности.

Отмечается стандартное написание автореферата с последовательным и логичным сообщением данных собственных исследований. В качестве демонстрационного материала, упрощающего восприятие, автором использованы таблицы, а также схемы и рисунки высокого качества. В автореферате обоснована актуальность изучаемого вопроса и выбор темы исследования. Четко поставлена цель, сформулированы задачи для ее решения и положения, выносимые на защиту. Детально представлена новизна исследования, даны исчерпывающие рекомендации по реализации полученных данных в практическом аспекте.

Гурьяновой С.В. 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. Используемые методы современны и в полной мере обеспечивают надежность полученных результатов, достоверность которых базируется на адекватных методах статистического анализа.

Результаты исследования, несомненно, являются новыми, поскольку существенно дополняют общепринятые представления о влиянии биорегуляторов бактериального происхождения на коррекцию иммуноопосредованных патологий. Результаты соответствуют поставленным целям и задачам работы; научные положения и выводы, сформулированные автором, являются логически обоснованными согласно полученным результатам.

Выводы полностью соответствуют содержанию работы и согласуются с поставленными целью и задачами, опираются на статистически обработанные фактические данные.

Материалы диссертационной работы широко представлены автором на международных и российских конгрессах и конференциях. Основные результаты представлены в 41 публикации, в том числе в 25 статьях в международных базах данных Scopus и Web of Science, в 3 статьях в научных журналах ВАК, в 1 монографии. Представленный автореферат диссертации полностью соответствует специальности 3.2.7. - Иммунология.

Автореферат диссертации оформлен согласно предъявляемым требованиям и не вызывает замечаний.

Заключение: диссертационная работа Гурьяновой Светланы Владимировны на тему «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения» представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, выполнена на высоком методическом и научном уровне, является оригинальным исследованием, в котором решены проблемы фундаментальной и клинической

иммунологии - установлены механизмы инициации процесса воспаления и терминации воспаления, определены маркеры элиминации воспаления, что позволяет разрабатывать новые индивидуальные подходы к терапии и профилактике воспалительных заболеваний. Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям 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, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024), а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заведующая лабораторией общей иммунологии

отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России

Доктор медицинский наук, профессор



Н.Б. Серебряная

Я, Наталья Борисовна Серебряная, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.



Н.Б. Серебряная

«29» августа 2024 год

Подпись д.м.н., проф. Н.Б. Серебряной
ЗАВЕРЯЮ

Контактная информация:

ФГБГУ «ИЭМ» Минобрнауки России

197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

Телефон: 8 (812) 234-68-68

E-mail: iem@iems.spb.ru

Сайт: <https://iems.spb.ru/>

Подпись Н.Б. Серебряной-Игнатович
Зам. начальника УРП и ОДО
ФГБНУ «ИЭМ»



Отзыв

на автореферат диссертации Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Проблема взаимодействия иммунной системы с микробиотой, населяющей практически все барьерные ткани макроорганизма является одной из актуальнейших тем исследований. В мировой литературе существует огромное количество публикаций, оценивающих с разных позиций такое взаимодействие, однако все еще много неясного относительно тонких механизмов иммунорегулирующих воздействий микробиоты в норме и при различных патологиях. Настоящая работа посвящена исследованию влияния компонентов клеточных стенок и мембран Грам- и Грам+ бактерий, таких как липополисахариды (ЛПС) и мурамилпептиды (МП) на различные клетки иммунной системы в гомеостатических условиях и при различных патологических состояниях, таких как аллергия, аутоиммунные, инфекционные заболевания и онкологические процессы, поэтому избранная тема диссертации является крайне актуальной.

Цель работы и задачи для ее достижения сформулированы корректно. В процессе работы были исследованы влияния ЛПС и МП в профилактике респираторных заболеваний, терапии пациентов с псориазом, изменения микробиологических и иммунологических показателей ротовой жидкости при кариесе. На модели бронхиальной астмы на овальбумин у мышей эффекты ЛПС и МП диаметрально различались в зависимости от времени и условий введения препаратов. Показано влияние препаратов на секрецию sIgA, про- и противовоспалительных цитокинов, расшифрованы механизмы воздействия через PRR, проанализированы транскрипционные факторы и внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие влияние ЛПС и МП. Проанализированы эффекты изучаемых препаратов на различные клетки врожденного иммунитета, такие как миелоидные и плазмцитоподобные дендритные клетки, NK-клетки.

Новизна работы определяется тем, что впервые комплексно, на различных уровнях от генетического до организменного проанализированы механизмы воздействия компонентов клеточных стенок и мембран Грам- и Грам+ бактерий на регуляцию гомеостатических процессов в иммунной системе, а также вклад таких компонентов микробиоты, как ЛПС и МП в регуляцию иммунных ответов при

различной патологии (экспериментальной бронхиальной астме, псориазе, инфекционных процессах) и поддержание состава нормобиоты слизистых.

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, при котором на начальном этапе последовательно активируются транскрипционные факторы, индуцирующие воспаление, а на последующих этапах запускаются транскрипционные факторы, инициирующие каскады реакций, приводящих в норме к ограничению воспаления. Практическая ценность работы состоит в обосновании использования МП в терапии аутоиммунной патологии и при хронических инфекциях.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, выводы обоснованы результатами экспериментов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным числом наблюдений, широким спектром современных иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, микробиологических, цитологических, клинических методов исследования, проведением исследований на уровне *invivo*, *exvivo* и *invitro* и использованием адекватных методов статистической обработки данных. Материалы диссертации изложены в 25 статьях индексируемых в международных базах данных Web of Science или Scopus и 3 статьях опубликованных в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследований представлены на 13 отечественных и международных научных конференциях и конгрессах. Автореферат оформлен в соответствии с рекомендациями актуального ГОСТ и соответствует специальности 3.2.7. – Иммунология..

Таким образом, можно заключить, что диссертация Гурьяновой Светланы Владимировны «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения, которые могут быть квалифицированы как крупное научное достижение, имеющее важное значение для иммунологии. В частности предложена гипотеза о возможности контроля биорегуляторами бактериального происхождения характера и интенсивности воспалительного процесса в зависимости от концентрации и длительности применения препаратов, 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 воспалительного реагирования.

Диссертация «Механизмы регуляции иммунного гомеостаза биорегуляторами бактериального происхождения» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 751 от 26 мая 2020, № 426 от 20 марта 2021, от 11.09.2021г., от 25.01.2024 г), а ее автор Гурьянова Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Руководитель лаборатории цитокинов, главный научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доктор медицинских наук

«12» сентября 2024

 Топтыгина Анна Павловна

Я, Топтыгина Анна Павловна, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.

 А.П. Топтыгина

Подпись А.П. Топтыгиной заверяю

Ученый секретарь

ФБУН МНИИЭМ

им. Г.Н.Габричевского, к.б.

 Гудова Наталия Владимировна

Топтыгина Анна Павловна, доктор медицинских наук (14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология), главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательских институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору и сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора), 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. Сайт: <http://www.gabrich.ru/> Адрес электронной почты: toptyginaanna@rambler.ru, Телефон: +7 (495) 452-18-01 Факс: +7 (495) 452-18-30