

## 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, № 12

О присуждении *Добрыниной Марии Александровне*, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация *«Иммунные и антибактериальные эффекты синтетического пептида гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в системе взаимодействия клетка-пептид-грамотрицательные бактерии»*, по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, принята к защите 11 октября 2019 года, протокол заседания № 7, 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 Добрынина Мария Александровна, 1987 года рождения, в 2010 году с отличием окончила лечебный факультет Челябинской государственной медицинской академии по специальности «лечебное дело». С 2010 по 2011 годы проходила интернатуру по специальности «терапия». С 1 июля 2011 года по 30 июня 2014 года она освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в очной аспирантуре Института иммунологии и физиологии УрО РАН, успешно сдала кандидатские экзамены по истории философии (медицинские науки), английскому языку и специальности 14.03.03 – клиническая иммунология, аллергология.

С 2014 года по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научные руководители:

- **Черешнев Валерий Александрович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Института иммунологии и физиологии УрО РАН (с 15 октября 2019 г. в соответствии с Постановлением Президиума РАН № 173), главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии 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 – филиала 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 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» Минздрава России -

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – **Институт экологии и генетики микроорганизмов** – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН (г. Пермь) – в своем положительном отзыве, подписанном **Шмагелем Константином Владимировичем**, д.м.н., профессором, заведующим лабораторией экологической иммунологии, указала, что диссертация является самостоятельно выполненной, научно-исследовательской работой, в которой решена важная научная задача, состоящая в исследовании механизмов взаимодействия в системе клетки иммунной системы –

синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ZP2 – грамотрицательные бактерии, что имеет существенное значение для специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, представленная диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Принципиальных замечаний к диссертации не возникло, но, вместе с тем, в отзыве были задан 1 вопрос:

1. Как автор объясняет тот факт, что уровень бластов в культурах с IL-2 был выше, чем в культурах с ФГА? Ведь рецептор к IL-2 у здоровых доноров присутствует только на NK-клетках (~10%) и T-reg (~8%).

На данный вопрос диссертантом был дан исчерпывающий ответ.

Соискатель имеет 56 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 17 работ, из них: 11 статей в изданиях, рецензируемых ВАК (3 – Scopus, РИНЦ, 8 – РИНЦ), 4 статьи в рецензируемых журналах, не входящих в перечень ВАК (4 – РИНЦ), получено 2 патента РФ на изобретения (авторский вклад – 75,4 %, общий объем публикаций – 4,8 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. Дозозависимое влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ – ZP2) на индуцированный апоптоза моноцитов / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Б. Зуева, М.А. Добрынина, В.В. Дукардт, В.А. Гриценко, И.В. Кудрявцев, М.К. Серебрякова, А.С. Трулев, В.А. Черешнев // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С.265-269 (РИНЦ – 0.389, PubMed).

2. Анализ чувствительности клинических изолятов стафилококков к синтетическому пептиду активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) / В.А. Зурочка, А.В. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Б. Зуева, В.А. Гриценко, Я.В. Тяпаева, Ю.П. Белозерцева

// Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 3 (1). С. 82-85 (РИНЦ – 0.634).

3. Исследование различной биологической активности синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ и их комбинаций с другими биологически активными веществами / В.А. Зурочка, А.В. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Б. Зуева, В.А. Гриценко // Медицинская иммунология. 2015. Т.17. С. 266-266 (Scopus – N/A, РИНЦ – 0.457).

4. Оценка влияния различных комбинаций синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ и биологически-активных веществ (дефензинов, лизоцима, интерцида и супернатантов клеток CD34<sup>+</sup>) на антибактериальные, иммуностропные и репарационные свойства / В.А. Зурочка, А.В. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Б. Зуева, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 239-240 (РИНЦ – 0.634).

5. Систематизация подходов к изучению спектра биологической активности синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Б. Зуева, И.А. Гольцова, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 63-65 (РИНЦ – 0.462).

6. Изучение комбинированных эффектов веществ, полученных из супернатантов CD34+CD45<sup>-</sup> клеток предшественников гемопоэза и синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ / В.А. Зурочка, А.В. Зурочка, Е.Г. Костоломова, М.А. Добрынина, Ю.Г. Суховой, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3 (1). С. 50-52 (РИНЦ – 0,332).

7. Исследование различной биологической активности синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ и веществ, полученных из супернатантов CD34+CD45<sup>-</sup> клеток предшественников гемопоэза / В.А. Зурочка, А.В. Зурочка, Е.Г. Костоломова, М.А. Добрынина, Ю.Г. Суховой, В.А. Гриценко // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3. С. 141-141 (РИНЦ – 0.332).

8. Доза-зависимые эффекты антибактериального действия синтетического пептида активного центра GM-CSF / А.В. Зурочка, Ю.Г. Суховой, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, Е.Г. Костоломова, А.А. Колобов, А.С. Симбирцев // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2, № 3. С. 657-660 (Scopus – N/A, РИНЦ – 0.265).

9. Сравнительная характеристика антибактериальных свойств пептидов активного центра ГМ-КСФ и веществ, полученных из супернатантов CD34+CD45- клеток предшественников гемопоэза / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Г. Костоломова, *М.А. Добрынина*, Ю.Г. Суховой, В.А. Гриценко // Гигиена и санитария. 2012. № 3. С. 71-72 (Scopus – N/A, РИНЦ – 0.739).

10. Сравнительная характеристика антибактериальных свойств различных синтетических пептидов активного центра GM-CSF и веществ полученных из супернатантов CD34+CD45<sup>dim</sup> клеток предшественников гемопоэза / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Г. Костоломова, *М.А. Добрынина*, Ю.Г. Суховой, В.А. Гриценко, А.А. Колобов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2012. Т.11, № 2. С. 96-99 (РИНЦ – 0,816).

11. Характеристика антибактериальных, иммуностропных и репарационных свойств синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ, различных дефенсинов и веществ, полученных из супернатантов CD34+CD45<sup>dim</sup> клеток предшественников гемопоэза / А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Е.Г. Костоломова, *М.А. Добрынина*, В.А. Гриценко // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 4 (41). С. 201-202 (РИНЦ – 0,149).

#### *Патенты РФ*

12. Патент РФ на изобретение № 2448725. Способ повышения бактерицидной активности / А.В. Зурочка, Ю.Г. Суховой, В.А. Зурочка, *М.А. Добрынина*, С.А. Петров, И.Г. Унгер, Е.Г. Костоломова // Бюл. 2012. № 12. Оpubл. 27.04.2012.

13. Патент РФ на изобретение № 2465001. Способ повышения пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови / А.В. Зурочка, Ю.Г. Суховой, В.А. Зурочка, *М.А. Добрынина*, С.А. Петров, И.Г. Унгер, Е.Г. Костоломова // Бюл. 2012. № 30. Оpubл. 27.10. 2012.

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 Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова (г.

Москва); д.м.н., проф. **Козлова Ивана Генриховича**, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава РФ; д.м.н., проф., ЗДН Республики Башкортостан **Мавзютова Айрата Радиковича**, заведующего кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

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 и посвященной изучению механизмов взаимодействия в системе клетки иммунной системы синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ZP2 - грамотрицательные бактерии. 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. **Тотолян 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 **Тотоляна А.А.:**

1. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом / Д.А. Жебрун, А.Л. Маслянский, А.Г. Титов, А.А. Тотолян // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 1. С.58-62.

2. Семенов А.В. Роль цитокинов и хемокинов в лабораторной диагностике хронического вирусного гепатита С / А.А. Тотолян, А.В. Семенов, Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова // 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, 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, А.А. Тотолян, Д.А. Жебрун, А.Г. Титов // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54, № 1. С.10-15.

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

6. Габдрахманов И.А. Взаимосвязи вирусологических и морфологических показателей в фазах иммунного контроля и реактивации у больных хроническим гепатитом В / А.А. Тотолян, И.А. Габдрахманов, А.В. Семенов, Ю.В. Останкова // 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, А.А. Тотолян // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 1. С.40-44.

8. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы / А.А. Тотолян, И.В. Кудрявцев, А.Г. Борисов, Е.В. Васильева и др. // 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, А.А. Тотолян // 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, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2019. Т.21, №4. С. 617-632.

11. Цитокиновый профиль плазмы крови пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной 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. Тотолян, С.Н. Пчелина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т.168, № 10. С. 404-407.

Публикации **Калуцкого П.В.:**

1. Изменение состава микробиоценоза толстого кишечника и антиоксидантных свойств колоноцитов в условиях экспериментального дисбиоза и профилактики эмоксипином / А.В. Агейченко, П.В. Калуцкий, О.А. Медведева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 4. С.84-88.

2. Шелухина А.М. Фармакологическая коррекция иммунных нарушений при лечении хронической обструктивной болезни легких у больных, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Курской магнитной аномалии / А.Н. Шелухина, П.В. Калуцкий, Е.Н. Конопля // Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17, № 1. С.35-36.

3. Роль антимикробных пептидов в формировании микробиоценоза женского репродуктивного тракта на поздних сроках беременности / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, П.В. Калуцкий, О.Н. Яковлева и др. // Молекулярная медицина. 2016. Т.14, № 6. С.59-62.

4. Заикин Е.Ю. Иммунологическая эффективность традиционной терапии свищевой формы хронического парапроктита / Е.Ю. Заикин, В.А. Лазаренко, П.В. Калуцкий // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 2. С. 71-73.

5. Иванов Д.А. Экспериментальное обоснование возможностей повышения эффективности антибактериальной терапии инфекционных осложнений хирургической патологии / Д.А. Иванов, П.В. Калуцкий, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018. № 3. С. 82-85.

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. Diverse effects of a biosurfactant from *Rhodococcus ruber* IEGM 231 on the adhesion of resting and growing bacteria to polystyrene / M.S. Kuyukina, I.B. Ivshina, I.O. Korshunova, ets. // *AMB Express*. 2016. Mar; 6 (1): 14. doi: 10.1186/s13568-016-0186-z.

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. T. 88. C.53-56.

3. Effect of bacterial components of mixed culture supernatants of planktonic and biofilm *Pseudomonas aeruginosa* with commensal *Escherichia coli* on the neutrophil response in vitro / I.L. Maslennikova, M.V. Kuznetsova, I.V. Nekrasova, ets. // *Pathog Dis*. 2017. Nov 30; 75(8). doi: 10.1093/femspd/ftx105.

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, ets. // *International Immunopharmacology*. 2017. Oct., 54. P. 33-38.

5. Bioconversion of ecotoxic dehydroabietic acid using *Rhodococcus actinobacteria* / K.M. Cheremnykh, N.A. Luchnikova, V.V. Grishko, ets. // *J Hazard Mater*. 2018. Mar 15; 346: 103-112. doi: 10.1016/j.jhazmat.2017.12.025.

6. Cycling CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction / S.A. Younes, A. Talla, S. Pereira Ribeiro, ets. // *J Clin Invest*. 2018. Nov 1;128(11):5083-5094. doi: 10.1172/JCI120245.

7. Cycling CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction / S.A. Younes, C.L. Shive, M.L. Freeman, ets. // *Journal of Clinical Investigation*. 2018. T. 128, № 11. C. 5083-5094.

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

9. Estimation of the bacteriocin Cole7 conjugation-based "kill" - "anti-kill" antimicrobial system by real-time PCR, fluorescence staining and bioluminescence assays / I.L. Maslennikova, M.V. Kuznetsova, N. Toplak, ets. // *Lett Appl Microbiol*. 2018. Jul;67(1):47-53. doi: 10.1111/lam.12884.

10. Роль трофобластического  $\beta$ 1-гликопротеина в регуляции молекулярно-генетических механизмов дифференцировки Т-клеток иммунной памяти / М.Б. Раев, Л.С. Литвинова, К.А. Юрова, и др. // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 1. С. 49-58.

11. Effects of Pregnancy-specific  $\beta$ -1-glycoprotein on the Helper T Cell Response / V. Timganova, M. Bochkova, P. Khramtsov, ets. // Archives of Biological Sciences. 2019. V. 71 (2), P. 369-378. doi.org/10.2298 /ABS190122019T.

12. Features of diclofenac biodegradation by Rhodococcus ruber IEGM 346. / I.B. Ivshina, E.A. Tyumina, M.V. Kuzmina, ets. // Sci Rep. 2019. Jun 24;9(1):9159. doi: 10.1038/s41598-019-45732-9.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** научная концепция, определяющая роль синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2 в стимуляции клеток иммунной системы, антимикробной активности в отношении грамотрицательных клеток;

**предложена** оригинальная научная гипотеза о наличии влияния низкомолекулярного синтетического пептида Zp2, представляющего собой активный центр гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, на клетки иммунной системы организма и грамотрицательные бактерии, при этом на клетки иммунной системы пептид оказывает стимулирующее действие, а на широкий спектр грамотрицательных бактерий – действие, подавляющее их рост, размножение и биопленкообразование;

**доказано** наличие закономерностей, определяющих эффекты иммуотропного и антибактериального против грамотрицательных бактерий в широком диапазоне доз действия синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2;

**введены** новые понятия и методики выявления активности синтетических пептидов активных центров цитокинов с плеiotропным механизмом действия.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения о наличии новых, неизвестных ранее, свойств синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального

колониестимулирующего фактора на иммунную систему и грамотрицательные бактерии;

**применительно к проблематике диссертации** эффективно использован комплекс современных методов исследования иммунной системы и оценки механизмов антимикробной активности, как высокоспецифичных, так и интегральных, а также широкий спектр современных статистических методов;

**изложены:**

- факты, доказывающие иммуотропную и антимикробную активности синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2;

- аргументы, свидетельствующие о широком спектре клеток иммунной системы, отвечающих стимуляцией на воздействие синтетического пептида, антибактериальной активности в отношении широкого спектра грамотрицательных бактерий;

- доказательства значимости влияния синтетического пептида Zp2 на хемотаксис, хемокинез фагоцитов, цитокиновую продукцию этих клеток, пролиферацию и апоптоз лейкоцитов в системе взаимодействия клетки – грамотрицательные бактерии, а также на антимикробную активность в отношении различных видов грамотрицательных бактерий;

- доказательства зависимостей реакции иммунной системы от активирующих влияний синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также механизмов антимикробной активности от подавления роста и размножения бактерий и их биопленкообразования;

**раскрыты** существенные проявления теории, а именно, особенности влияния на различные звенья иммунной системы и различные грамотрицательные микроорганизмы, позволяющие синтетическому пептиду Zp2 стимулировать клетки иммунной системы и снижать рост, размножение и биопленкообразования различных видов грамотрицательных бактерий;

**изучены:**

- основные механизмы иммуностимулирующего действия синтетического пептида Zp2;

- особенности влияния синтетического пептида Zp2 фактора на рост и размножение широкого спектра грамотрицательных бактерий и их биопленкообразования;

- механизмы влияния синтетического пептида Zp2 на пролиферацию и апоптоз лейкоцитов, хемотаксис, хемокинез фагоцитов, цитокинопродукцию нейтрофилов в системе взаимодействия клетки иммунной системы - грамотрицательные бактерии;

**проведена модернизация** способов оценки иммуотропной и антибактериальной активности (подтверждена 2 патентами на изобретения).

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

**разработаны и внедрены результаты, полученные в ходе исследования:**

- 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 синтетических препаратов, обладающих комбинированными (антибактериальными и иммуотропными) свойствами;

- 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 активации клеток иммунной системы и антибактериальной активности на примере синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Zp2;

- в производственную деятельность ООО «НПФ Верта» (Санкт-Петербург), в медицинскую практику работы ООО «Академический инновационный научный центр» (г. Челябинск), ООО «Медицинский лабораторный центр «Фамилия» (г. Челябинск) – в технологических подходах при разработке лекарственных средств местного применения на основе синтетических биологических активных пептидов;

- в медицинскую практику: косметические лечебные средства «АЦЕГРАМ-спрей» и «АЦЕГРАМ-гель» (РОСС RU.AB66.H00566 (№ 0203563) и РОСС RU.AB66.H00565 (№ 0203562) от 30.10.2017, предназначенные для наружного местного использования, которые могут применяться при инфекционно-воспалительных поражениях кожи и слизистых оболочек;

**определена** перспектива использования полученных данных в процессах создания новых лекарственных препаратов с комбинированными иммуностимулирующими и антибактериальными свойствами, в том числе и против широкого спектра грамотрицательных бактерий;

**создана** система практических рекомендаций для более эффективного лечения заболеваний инфекционной природы с нарушениями иммунной системы, вызванной грамотрицательными бактериями;

**представлены** рекомендации по созданию препаратов с комбинированными свойствами, с учетом влияния их на клетки иммунной системы и грамотрицательные бактерии, что позволяет усовершенствовать препараты активных центров цитокинов с плеiotропными свойствами.

**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 современные, охватывают все звенья иммунной системы и оценки иммуностимулирующей и антимикробной активности; статистические методы разнообразны и адекватны;

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

**идея** исследования **базируется** на анализе экспериментального материала, обобщении литературных данных о необходимости создания новых лекарственных препаратов, обладающих комбинированными

иммунотропными и антимикробными свойствами на основе синтетических пептидов активных центров цитокинов;

**использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее, по плейотропным 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, 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** во включенном участии 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.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Добрыниной М.А. 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 исследованы механизмы взаимодействия в системе клетки иммунной системы - синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ZP2 - грамотрицательные бактерии.

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 Добрыниной М.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология.

На заседании 18 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Добрыниной Марии Александровне 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 16 человек, из них 8 докторов медицинских наук по специальности защищаемой диссертации 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав диссертационного совета, дополнительно введены на разовую защиту – 0 чел., проголосовали:

«за» присуждение учёной степени кандидата медицинских наук *Добрыниной Марии Александровне* - 16, «против» - 0, **недействительных бюллетеней - нет.**

Зам. председателя Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН, чл.-корр. РАН,  
д.м.н., проф.



Б.Г. Юшков

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