

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Пустыльников С.В. на тему: “Эндоцитоз и провоспалительный ответ макрофагов в экспериментальных моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза при воздействии декстранов”, представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

Диссертационная работа Пустыльников С.В. посвящена актуальной теме в современный период, которая определяется высокой медико-социальной и экономической значимостью проблемы профилактики и лечения ВИЧ инфекции и туберкулеза. В мире каждое из этих заболеваний ежегодно уносят жизни более миллиона человек, каждое требует продолжительного, а в случае ВИЧ пожизненного лечения. Однако до настоящего времени недостаточно изучены остаются вопросы, касающиеся отдельных звеньев патогенеза указанных заболеваний. В частности, молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия патогенов с лектиноподобными рецепторами С-типа (CLR), находящимися на плазматической мембране макрофагов и других иммунокомпетентных клеток. А также, иммунобиологическая инертность декстранов и их способность вмешиваться во взаимодействие возбудителей с CLR, что чрезвычайно важно для разработки и совершенствования эффективных мер профилактики и терапии ВИЧ инфекции и туберкулеза. Исходя из изложенного, диссертационная работа Сергея Владиславовича является актуальной в теоретическом и практическом плане.

Цель работы - установить механизмы влияния декстранов на эндоцитоз и формирование воспалительного ответа при взаимодействии патогенов с иммунными клетками в моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза - отражает актуальность проблемы и по существу ее суть. Задачи исследования

конкретны, последовательны, логично вытекают из поставленной цели работы.

Научная новизна исследования заключается в впервые обоснованной возможности влияния декстранов на процесс эндоцитоза и механизмы иммунного распознавания патогенов.

Показано, что декстраны снижают внутриклеточный захват патогена и влияют на провоспалительный ответ инфицированных макрофагов. Приоритетными являются сведения, полученные в моделях туберкулеза *in vitro* и *in vivo* о декстран-индуцированном переключении иммунного ответа с противовоспалительного на провоспалительный (про-Th1) ответ при воздействии декстрана.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется тем, что результаты выполненных автором исследований расширяют и дополняют существующие представления о влиянии декстранов на реализацию патогенетических механизмов; а именно, способность ингибировать вход патогенов в иммунные клетки через декстран-связывающие рецепторы и модулировать иммунный ответ на патогены.

Полученные автором новые данные о рецептор-специфичном ингибирующем действии декстрана и олигодекстрана могут быть использованы в исследованиях по разработке новых биомедицинских продуктов на основе декстрана и олигодекстрана.

Обоснованная в работе способность декстранов усиливать про-Th1 ответ на микобактерии туберкулеза позволяет исследовать их как перспективный иммуноадьювантный компонент для создания противотуберкулезных вакцин.

Диссертационная работа построена по классическому образцу и представляет собой рукопись, изложенную на 108 страницах машинописного текста на русском языке. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов

собственных исследований, включающей пять подразделов, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов.

Литературный указатель содержит 303 источника, в том числе 84 зарубежных авторов. Иллюстрационный материал представлен 5 таблицами и 25 рисунками. Информативен, отражает наиболее ключевые и важные результаты.

Во введении автор аргументировано, со ссылками на источники современной литературы, обосновывает актуальность темы.

В обстоятельном **обзоре литературы (глава 1)** Пустыльников С.В. представляет биологические свойства декстрана, раскрывает виды его эндоцитоза, подробно освещает декстран-связывающие рецепторы и их роль в патогенезе ряда инфекций. С привлечением современных взглядов на изучаемую проблему рассматриваются основные аспекты влияния декстранов на эндоцитоз и цитокиновый ответ иммунных клеток. В заключение главы Пустыльников С.В. обосновывает важность выбранного направления исследования.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» автор представляет методические приемы исследования. Степень обоснованности и достоверность научных положений подтверждается достаточным объемом выполненных исследований для достижения поставленной цели. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением широкого спектра современных высокотехнологичных и адекватных поставленным задачам методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов проведена в соответствии с международными правилами и стандартами.

Результаты собственных исследований представлены в третьей главе, которая состоит из 5 разделов, изложенных в логической последовательности в соответствии с поставленными задачами исследования. При описании полученных результатов автор убедительно доказывает, что

декстраны способны ингибировать взаимодействие маннозилированного белка с рецептором DC-SIGN в бесклеточной модели. Установлено, что в культуральных моделях декстран способен ингибировать DC-SIGN-зависимый эндоцитоз ВИЧ. Тем самым, автор подтверждает факт того, что декстраны способны препятствовать входу патогенов в клетки через рецептор DC-SIGN. Особого внимания заслуживает обоснование гипотезы, свидетельствующей о том, что декстран может модулировать иммунную реакцию в ответ на патогенны.

Обсуждение полученных результатов приводится в четвертой главе. Данный раздел написан грамотно, с высокой степенью научной доказательности и знанием не только собственного фактического материала, но и знанием соответствующей литературы. Следует отметить, что автор обсуждает как результаты собственных исследований, так и совокупность исследований других авторов, что позволило представить концептуальную схему, отражающую влияние декстранов на течение инфекционного процесса при ВИЧ инфекции и туберкулезе.

Выводы и научные положения работы логично вытекают из полученных результатов, статистически обоснованы.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на представительных научных международных, всероссийских и региональных конференциях, симпозиумах. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, хотелось бы обратить внимание автора на отдельные замечания, предложения и задать вопросы.

1. При постановки задач исследования Вы акцентировали внимание на экспрессии продукции и соотношении только INF- γ и IL-10. На каком основании?

2. В научной новизне, заключении Вы отмечаете, что «впервые обнаружено увеличение соотношения INF- γ /IL-10, положительно коррелирующего как с выраженностью провоспалительного/про-Th1 ответа, так и с положительной динамикой в лечении туберкулеза при воздействии декстранов на макрофаги, зараженные *M. tuberculosis*». На чем основано Ваше утверждение?

3. Уточните, пожалуйста, в чем заключаются «существенные различия» в механизмах иммуномодулирующего действия декстрана и олигодекстрана? Речь идет о цитокиновых механизмах регуляции иммунного ответа?

Заключение. Диссертационная работа Пустыльников С.В. на тему: “Эндоцитоз и провоспалительный ответ макрофагов в экспериментальных моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза при воздействии декстранов”, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена важная задача патологической физиологии - выявлены механизмы влияния декстранов на эндоцитоз и формирование воспалительного ответа при взаимодействии патогенов с иммунными клетками в моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости, представленная работа соответствует п. 9 Положения “О порядке присуждения ученых степеней...”, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология. Указанная область

исследования соответствует формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно, п. 2 “Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний” и п. 8 “Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса”.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор

Зав. лаб. иммуно-биохимических

и молекулярно-генетических исследований

Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Восточно-Сибирский

институт медико-экологических исследований»

 Г.М. Бодиенкова

Адрес: 66582. Россия, Иркутская область,

г. Ангарск, 12а микрорайон, д.3, а/я 1170

E-mail: immun11@yandex.ru

тел.+7(3955)55-75-66

Подпись д.м.н., профессора Г.М. Бодиенковой

Заверяю:

Начальник отдела кадров

 Е.А. Мандрик

«30 » 09 2016 г.