ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ
ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
Федеральное казенное учреждение здравоохранения
«Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский
противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»
ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский
противочумный институт Роспотребнадзора
664047 Иркутск, Трилиссера, 78
Тел. 22-01-35, факс 22-01-40
E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru
http://www.irkutsk.ru/chumin
ОКПО 01898090, ОГРН 1023801543017
ИНН/КПП 3811015807/381101001

Отзыв
официального оппонента о научно-практической значимости диссертационной работы Пустыльникова Сергея Владиславовича «Эндоцитоз и провоспалительный ответ макрофагов в экспериментальных моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза при воздействии декстранов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология

Как известно, туберкулез и ВИЧ инфекция являются одной из наиболее важных проблем здравоохранения не только в России, но и во всем мире. Уровень распространения этих инфекций до сих пор высок в определенных группах населения. Люди с ВИЧ инфекцией, особенно со сниженным иммунным статусом, наиболее подвержены туберкулезу. В связи с чем разработка эффективных средств профилактики и лечения туберкулеза и ВИЧ инфекции является актуальной.

В антиретровирусной терапии при ВИЧ инфекции для блокады входа вирионов в клетки макроорганизма применяют некоторые полисахариды, однако декстраны, которые также могут быть перспективными ингибиторами, ранее не использовали с этой целью. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на раскрытие механизмов действия декстрана на клетки макроорганизма, не вызывает сомнения необходимость дальнейшего изуче-

ния эффектов декстрана и конъюгатов декстран-лекарство в экспериментальных моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза.

В связи с этим тема диссертационной работы С.В. Пустыльникова, посвященная изучению механизмов влияния декстранов на эндоцитоз и формирование воспалительного ответа при взаимодействии патогенов с иммунными клетками в моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза, несомненно является актуальной.

Диссертационная работа С.В. Пустыльникова выполнена в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава Российской Федерации.

Диссертация представлена на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, включая главу «Материалы и методы», заключение и выводы. Работа иллюстрирована 4 таблицами и 25 рисунками. Список литературы содержит 303 источника. В разделе «Введение» подробно представлена вся базовая информация о проделанной работе. Для достижения цели исследования диссертантом определено 4 задачи, отражающих последовательность основных этапов работы.

В обзоре литературы представлен подробный анализ имеющихся сведений о действии декстрана и его производных на клетки макроорганизма в условиях экспериментальной инфекции, в том числе туберкулезе и ВИЧ. Проведенный обзор литературных данных позволил сформулировать актуальность диссертационного исследования, очертить круг решаемых диссертантом задач.

В диссертационной работе результативно использован комплекс биологических, молекулярно-генетических, биохимических, иммунологических и статистических методов исследования. В экспериментальных главах приведен большой фактический материал, полученный с использованием современных научных методов на сертифицированном и прошедшем метрологическую поверку оборудовании. Данные получены в повторяющихся экспе-

риментах и подвергнуты статистической обработке. Заключение диссертационной работы содержит лаконичное и емкое обобщение результатов исследований.

При оценке научной новизны необходимо отметить, что автором установлен рецептор-зависимый механизм действия декстрана и олигодекстрана на эндоцитоз. Впервые показана возможность влияния на процесс эндоцитоза и механизмы иммунного распознавания патогенов при помощи декстранов.

Показано, что декстраны снижают внутриклеточный захват патогена и влияют на провоспалительный ответ инфицированных макрофагов посредством блокирования связи рецепторов маннозилированного белка с DC-SIGN.

Особого внимания заслуживают результаты, полученные при изучении способности декстранов вызывать функциональную поляризацию макрофагов, которая способствует формированию противотуберкулезной резистентности при микобактериальной инфекции. Данные исследования выполнены на высоком современном методическом уровне.

В серии сравнительных экспериментов показано, что олигодекстран индуцирует продукцию в макрофагах ИЛ-10 на первые сутки в большей степени, чем декстран, что может свидетельствовать о различиях в их иммуномодулирующих действиях на клетки макроорганизма. Автором на основе экспериментальных исследований обосновано утверждение о том, что декстран оказывает влияние на цитокиновый статус макрофагов человека и легких мышей (ИФН-γ, ИЛ-10), инфицированных *M. tuberculosis*.

Важным достоинством диссертационного исследования является разработанная автором концептуальная схема воздействия декстранов на патогенетические процессы при инфекциях.

Два научных положения и 5 выводов диссертации основаны на большом объеме фактических данных. Полученные материалы репрезентативны, статистически обработаны, тщательно проанализированы, что обеспечило объективность выдвинутых положений и выводов.

Выявленные автором закономерности и особенности ингибирующего действия декстрана и олигодекстрана на клетки макроорганизма могут быть использованы в исследованиях по разработке новых биомедицинских продуктов на их основе.

Установленная в работе способность декстранов усиливать про-Th1 ответ на микобактерии туберкулеза позволяет рекомендовать их для дальнейшего исследования в качестве перспективных иммуноадъювантов для создания противотуберкулезных вакцин.

Теоретическое значение проведенных в рамках диссертационной работы исследований заключается в расширении представлений о ранее неизвестных механизмах влияния декстрана и его производных на патогенез туберкулеза и ВИЧ инфекции.

Таким образом, полученный в ходе выполнения диссертационной работы оригинальный фактический материал позволил сформулировать соответствующие выводы и рекомендации по использованию результатов исследования, которые представляют значительный интерес для широкого круга специалистов: патофизиологов, иммунологов, микробиологов, молекулярных генетиков, биологов и могут быть использованы в учебном процессе в курсах дисциплин «Патологическая физиология», «Иммунология» и др.

Содержание диссертационной работы соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 статьи в периодических изданиях из перечня ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки России. Материалы диссертации прошли апробацию на научных конференциях различного уровня, в том числе и международных. Печатные работы отражают основную суть исследования и его научно-практическое значение.

В автореферате изложены основные идеи и выводы диссертации, показана новизна и практическая значимость результатов исследований, приведен список публикаций, в которых отражены основные научные результаты дис-

сертации. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

По существу изложенных в диссертации материалов принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, в процессе ознакомления с диссертационным исследованием возникли вопросы для обсуждения:

1. Как известно, декстран и олигодекстран не способны ингибировать вход в клетки вируса ВИЧ в той мере, чтобы эффективно предотвратить инфицирование. Означает ли это бесперспективность этих соединений в профилактике или лечении ВИЧ инфекции? Что необходимо изменить для их большей эффективности?

2. По Вашим данным эффекты декстрана и олигодекстрана в отношении инфицируемых клеток существенно различаются, хотя эти соединения отличаются друг от друга только степенью полимеризации. В чем заключаются механизмы этих отличий?

Таким образом, диссертация Сергея Владиславовича Пустыльникова является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи, связанной с установлением механизмов влияния декстранов на эндоцитоз и формирование воспалительного ответа и выполненной лично соискателем на современном методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, обоснованы и подтверждены достоверным материалом, логически вытекают из содержания работы, отражают объем экспериментальных исследований и их уровень. Результаты научных исследований представляют большое значение для профилактической медицины.

В целом по актуальности исследований, уровню и адекватности методических приемов, объему и качеству выполненных экспериментов, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Сергея Владиславовича Пустыльникова на тему: «Эндоцитоз и провоспалительный ответ макрофагов в экспериментальных моделях ВИЧ инфекции и туберкулеза при воздействии декстранов» соответ-

ствует требованиям п. 9 Положения ВАК РФ (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

Заведующая лабораторией патофизиологии Федерального казенного учреждения здравоохранения Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Доктор биологических наук 14.00.16 - патологическая физиология (биологические науки).

Дубровина Валентина Ивановна

Подписи Дубровиной В. И. заверяю начальник отдела кадров и спецчасти ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Шангареева Наталья Ильинична

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 664047, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 78;
Телефон: +7(3952) 22-01-39;
Факс: +7(3952) 22-01-40;
http://www.irkutsk.ru/chumin; E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru