

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Семинского Игоря Жановича на диссертационную работу Мухтургина Геннадия Борисовича «Закономерности взаимодействия клеток иммунной системы экспериментальных животных с *Yersinia pestis* разного плазмидного состава (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология

### Актуальность темы выполненного исследования

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в борьбе с возбудителем чумы, его значимость, как этиологического фактора в патологии человека, не только не снижается, но и имеет тенденцию к нарастанию. Рост миграции населения, коммерческий туризм, военные конфликты и чрезвычайные ситуации в результате стихийных бедствий и техногенных катастроф усиливают опасность завоза инфекции в любую страну мира.

На территории РФ зарегистрировано 11 природных очагов чумы, среди которых Горно-Алтайский высокогорный природный очаг в настоящее время является одним из наиболее активных. Повышение эпидемиологического потенциала этого очага связывают с заносом и укоренением нетипичных на этой территории штаммов основного подвида *Yersinia pestis* subsp. *pestis* (отличается от алтайского подвида *Y. pestis* subsp. *altaica* по плазмидному составу) и общим ростом эпизоотической активности. В 2014-2016 гг. в Кош-Агачском районе Республике Алтай зарегистрировано три случая заболевания местных жителей бубонной чумой, что послужило основанием для проведения профилактических мероприятий и научных исследований молекулярно-генетических, физиологических свойств возбудителя и патогенеза вызываемого им заболевания.

В связи с чем диссертационная работа Г.Б. Мухтургина на тему «Закономерности взаимодействия клеток иммунной системы экспериментальных животных с *Yersinia pestis* разного плазмидного состава

(экспериментальное исследование)» является одним из перспективных направлений исследований и представляет несомненный интерес, а ее актуальность не вызывает сомнений.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с ГОСТом, изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов исследования, заключения, выводов и списка литературы, иллюстрирована 7 таблицами и 20 рисунками. Список литературных источников содержит 230 наименований, в т.ч. 83 – зарубежных. Объем выполненной диссертантом экспериментальной работы вполне соответствует цели и задачам исследования.

Во введении излагается актуальность данного исследования, степень разработанности темы, представлены цели и задачи работы, положения, выносимые на защиту. В «Обзоре литературы» анализируются современные представления об устойчивости возбудителя чумы к клеточным факторам врождённого иммунитета, факторах вирулентности *Y. pestis* связаны с плазмидным составом, а также обосновывается необходимость сопоставления свойств штаммов, выделенных на территории Тувинского и Горно-Алтайского природных очагов и их изогенных вариантов, изучение механизмов взаимодействия чумного микроба с разным плазмидным составом и клеток иммунной системы.

В главе «Материалы и методы» подробно представлены штаммы чумного микроба, взятые для исследования, методы оценки функционального состояния клеток иммунной системы лабораторных животных при взаимодействии с *Y. pestis*, а также методы статистической обработки полученных данных.

В главе «Результаты собственных исследований и их обсуждение» подробно представлены полученные автором данные, свидетельствующие о том, что высокие показатели перекись разрушающей активности чумного



микроба характерны для бактерий с наличием плазмиды pYP, а адгезивной активности – pYV.

Автором показано, что морфологические изменения в иммунокомпетентных органах животных, инфицированных *Y. pestis* проявляются разной степенью выраженности патологического процесса и активации иммунного ответа, которые зависят от плазмидного состава штамма. В ходе исследований выявлены различия по степени активации бактерицидного потенциала фагоцитов, пролиферации иммунокомпетентных клеток и дегрануляции тучных клеток.

Показано, что увеличение площади Т-зависимых зон в иммунокомпетентных органах белых мышей, инфицированных селекционными штаммами *Y. pestis* subsp. *altaica* и *Y. pestis* subsp. *pestis*, у которых отсутствуют плазмиды pYP и pYV, свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета и снижении плазмоцитарной реакции.

На основании полученных результатов и данных литературы автором предложена концептуальная схема механизмов действия чумного микроба с разным плазмидным составом на функциональное состояние клеток иммунной системы.

Заключение диссертационной работы содержит лаконичное и емкое обобщение результатов исследований.

#### **Научная новизна исследования.**

Приоритетными являются данные об антифагоцитарных и цитотоксических свойствах штаммов *Y. pestis*, изолированных в Тувинском и Горно-Алтайском природных очагах чумы, и их изогенных вариантов, которые проявляются разной способностью к разрушению перекиси водорода и адгезивной активностью. Показано, что высокие показатели перекись разрушающей активности чумного микроба характерны для штаммов бактерий с наличием плазмиды pYP, а адгезивные свойства – pYV.

Экспериментально показано, что морфологические изменения в иммунокомпетентных органах экспериментальных животных и дегрануляция

тучных клеток при экспериментальной чумной инфекции зависят от плазмидного состава *Y. pestis*.

Новыми являются сведения о различиях степени активации фагоцитарного и бактерицидного потенциалов фагоцитов, которые обусловлены наличием рУР или рУV.

Установлено, что субпопуляционный состав клеток крови белых мышей при экспериментальной чумной инфекции ассоциирован с плазмидным профилем чумного микроба. Показано, что *Y. pestis* с полным набором плазмид оказывает существенное влияние на популяционный состав клеток крови экспериментальных животных, блокирует ключевые барьерные механизмы системы врожденного иммунитета (поглотительную способность фагоцитов и их бактерицидный потенциал), и препятствует формированию макроорганизмом полноценного адаптивного иммунитета.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований, проведенных с применением современных биологических, биохимических, иммунохимических и иммунологических методов, аргументированных анализом полученных результатов на сертифицированном оборудовании. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Выводы логичны и обоснованы, в полной мере отвечают поставленным задачам и отражают содержание работы.

Таким образом, диссертационная работа Г.Б. Мухтургина является завершенным научно-исследовательским трудом. Его результаты прошли успешную апробацию на ведущих отечественных и зарубежных научных конференциях.

#### **Полнота изложения основных результатов работы в научной печати.**

По теме диссертации опубликовано 15 научных работах, из которых 7 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК



Минобразования и науки РФ и 2 – в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Опубликованные работы достаточно полно отражают все аспекты проведенного исследования.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Полученные в результате исследования данные расширяют фундаментальные представления о патогенетических механизмах *Y. pestis*.

Разработаны и внедрены в практику научных исследований методические рекомендации: «Использование показателей адгезивной активности *Yersinia pestis* для оценки вирулентности» (Иркутск, 2012); «Фотометрическое определение поглотительной способности фагоцитов экспериментальных животных с применением 96-луночных плоскодонных планшет» (Иркутск, 2013); «Обеззараживание образцов крови, содержащих *Yersinia pestis*, для проведения цитофлуориметрических исследований» (Иркутск, 2015); «Определение протеолитической, супероксиддисмутазной и общей перекись разрушающей активности чумного микроба с применением фотометрического анализатора» (Иркутск, 2015).

Научные и практически значимые материалы диссертационных исследований включены в лекционные курсы дополнительного послевузовского образования при ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Полученные данные тщательно проанализированы, что обеспечило объективность выдвинутых положений и выводов.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.**

Диссертация Мухтургина Геннадия Борисовича выполнена в лаборатории патофизиологии и лаборатории экспериментальных животных ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора в рамках трёх тем НИР института.

Автор принимал непосредственное участие в постановке задач, проведении экспериментов, системном анализе полученных данных, обобщении полученных результатов, обсуждении в научных публикациях и докладах. В разделах диссертации, выполненных совместно с сотрудниками лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора вклад автора, является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

В автореферате изложены основные идеи и выводы диссертации, показана новизна и практическая значимость результатов исследований, приведен список публикаций, в которых отражены основные научные результаты диссертации. Автореферат отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней ...», полностью отражает содержание диссертационной работы.

#### **Соответствие работы паспорту специальности**

Диссертация Г.Б. Мухтургина соответствует паспорту специальности 14.03.03 – Патологическая физиология (медицинские науки), 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»; п. 9. «Изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики». Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

По существу изложенных в диссертации материалов принципиальных замечаний нет.

Однако, хотелось бы узнать, какие именно гены плазмид *Y. pestis* могут отвечать за установленные в работе эффекты влияния чумного микроба на механизмы иммунного ответа белых мышей?



## Заключение


Диссертационная работа Г.Б. Мухтургина является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, обоснованы и подтверждены достоверным материалом, логически вытекают из содержания работы. По своей актуальности, научной и практической значимости диссертационная работа Г.Б. Мухтургина «Закономерности взаимодействия клеток иммунной системы экспериментальных животных с *Yersinia pestis* разного плазмидного состава (экспериментальное исследование)» соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.13 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

 Семинский Игорь Жанович

Подпись доктор медицинских наук, профессора И.Ж. Семинского заверяю:  
Начальник отдела кадров Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,



 Кузнецких Лариса Викторовна «12» марта 2020г.

### **Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ). 664003, СФО, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. Телефон: 8 (3952) 24-38-25. Факс: +7(3952)24-38-25; Сайт: <https://www.ismu.baikal.ru/>; E-mail: [rektorat@ismu.baikal.ru](mailto:rektorat@ismu.baikal.ru)