ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Нестеровой Ирины Вадимовны на диссертационную работу Хочанского Андрея Николаевича «Влияние структуры агликона на иммунотропную активность гликозидов мурамилдипептида», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время во всем мире наблюдается пристальный интерес к совершенствованию существующих и разработке новых методов профилактики и лечения инфекционных заболеваний и неопластических процессов, смертность от которых, по-прежнему остается, одной из самых высоких не только в нашей стране, но и в большинстве других стран мирового сообщества. Фундаментальная и клиническая иммунология продолжает вносить свой вклад не только в изучение и уточнение механизмов иммунопатогенеза онкологических и инфекционных заболеваний, но и в разработку, на этой основе, принципиально новых методов их лечения, направленных на восстановление дефектного функционирования механизмов противоинфекционной и/или противоопухолевой иммунной защиты. Сегодня уже имеется достаточно большой арсенал иммунотропных препаратов, которые достаточно успешно применяют для лечения трудно излечиваемых инфекционно-воспалительных заболеваний, активно внедряются биологически-активные иммунотропные препараты на основе моноклональных антител для лечения опухолевых процессов. В тоже время существующие методы еще далеки от совершенства, а поиск новых иммунотропных субстанций, и создание на этой основе новых лекарственных препаратов и новых, более совершенных, методов иммунотерапии инфекционных заболеваний и неопластических процессов

остается весьма актуальной задачей. В связи с этим актуальность разработки новых модифицированных синтетических производных мурамилдипептида (МДП) – структурного компонента пептидогликана клеточной стенки бактерий, – как объектов направленного поиска эффективных иммуномодуляторов, обладающих способностью усиливать противоинфекционную и противоопухолевую иммунную защиту не вызывает сомнений. Не вызывает сомнений, что диссертационное исследование А.Н. Хочанского, посвященное экспериментальному изучению иммунотропных эффектов модифицированных синтетических производных мурамилдипептида с оценкой их противоинфекционных и противоопухолевых эффектов влияний является актуальным.

Достоверность результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных иммунологических методов исследования, адекватных поставленным задачам, на современном сертифицированном оборудовании. Выбор немодифицированного МДП как референс-контроля при изучении биологических свойств гликозидов МДП вполне обоснован. Общее количество экспериментов в целом и в каждой серии, а также число животных в каждой группе в опытах *in vivo* достаточны для полноценной математической обработки, получения достоверных данных и формулировки обоснованных выводов.

Кроме того, на оценку достоверности результатов положительно влияет и то, что диссертационная работа выполнена на базе известных научно-исследовательских учреждений: НИИ морфологии человека, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Национального

медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Проведена адекватная математическая обработка полученных результатов с использованием общепризнанной компьютерной программы Statistica 10, при этом следует отметить, что непараметрические статистические критерии для парного и множественного сравнения рационально подобраны. Графики и таблицы диссертации и автореферата отражают математическую обработку полученных данных. Все это свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов диссертационного исследования и сформулированных на их основе научных положений и выводов.

Научная новизна полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа характеризуется несомненной научной новизной. Автором впервые произведено сравнение иммунотропной активности оригинальных гликозидных производных МДП с различными агликонами по отношению к иммунокомпетентным клеткам человека. В результате модернизированы представления о зависимости биологической активности гликозидов МДП от их структуры.

Получены новые данные, демонстрирующие, что β-гептилгликозид МДП способен усиливать экспрессию CD14 дендритными клетками человека *in vitro*. Описана динамика концентрации провоспалительных и регуляторных цитокинов в сыворотке крови мышей после внутрибрюшинного введения этого иммуномодулятора.

Уточнено влияние β-гептилгликозида МДП на рост опухоли и продолжительность жизни животных с привитой меланомой.

Новыми являются и результаты оценки влияния β-гептилгликозида МДП на активность ЦНС мышей-опухоленосителей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выводы соответствуют поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на результатах, полученных и представленных соискателем в рамках диссертационной работы. Практические рекомендации конкретны и опираются на результаты, полученные автором. Научная интерпретация полученных данных проведена на высоком научном уровне и в целом не вызывает возражений. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, в достаточной степени обоснованы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость данной работы состоит в уточнении влияния структуры агликона на способность гликозидных производных МДП активировать иммунокомпетентные клетки человека, что задает рациональный вектор поиска новых перспективных иммуномодуляторов из этой химической группы.

Материалы диссертационного исследования и выбранные автором методы оценки биологических свойств гликозидов МДП могут быть использованы разработчиками других иммунотропных препаратов на этапах скрининга их иммуномодулирующей активности.

Несомненную практическую ценность имеет выявление гликозида МДП, на базе которого может быть создан высокоэффективный иммуномодулятор для

комплексного лечения и профилактики инфекционных и опухолевых заболеваний.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация А.Н. Хочанского написана в традиционном стиле, изложена на 146 страницах, содержит 5 таблиц и 49 рисунков и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, разбитых на 2 главы, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка источников литературы, включающего 40 отечественных и 194 зарубежных работ.

Во введении достаточно четко и ясно представлена актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы соискатель освещает ключевые подходы к иммунотерапии инфекционных и опухолевых заболеваний, анализирует биологические эффекты мурамилпептидов и их молекулярные механизмы. Изложена детальная информация о предпринятых ранее попытках модификации структуры МДП, в том числе с участием исследователей НИИ морфологии человека – основной базы диссертационного исследования. Охарактеризован научный задел по изучению влияния структуры агликона на иммуномодулирующую активность гликозидов МДП. При этом автор очерчивает круг нерешенных вопросов, ответы на которые могли бы внести вклад в направленный поиск и синтез высокоэффективных иммуномодуляторов-мурамилпептидов.

Раздел «Материалы и методы» дает полное представление об исследуемых веществах и использованных в работе иммунологических методах, а также о математической обработке полученных данных.

В первой главе раздела «Результаты исследования» представлены данные изучения влияния структуры агликона на иммуномодулирующую активность гликозидов МДП по отношению к мононуклеарам и нейтрофилам, полученным из крови здоровых доноров. Полученные результаты позволили не только установить определённые структурные особенности гликозидов МДП, влияющие на их биологическую активность, но и выявить наиболее перспективное соединение – β-гептилгликозид МДП – для дальнейших углубленных исследований. Проведена оценка действия этого гликопептида на экспрессию маркеров активации и созревания дендритными клетками человека.

Во второй главе раздела «Результаты исследования» соискатель описывает динамику концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови мышей линии C57Bl/6 после внутрибрюшинного введения β-гептилгликозида МДП. В качестве референс-контроля автор вполне рационально использует немодифицированный МДП. Глава завершается данными изучения противоопухолевой и нейротропной активности β-гептилгликозида МДП на модели меланомы B16 у мышей линии C57Bl/6.

Положительной оценки заслуживает интерпретация полученных данных в разделе «Обсуждение». Качество того, как соискатель обобщает и анализирует собственные данные, сопоставляя их с результатами других исследовательских групп, говорит об авторе диссертации как о состоявшемся ученом с широким научным кругозором.

Диссертация завершается 6 выводами, отражающими достижение цели и решение задач исследования, и практическими рекомендациями, адресованными разработчикам иммунотропных лекарственных средств.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. На основе материалов диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных

ВАК при Минобрнауки России. Материалы диссертации представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе международных.

Принципиальных замечаний нет.

Вместе с тем в порядке дискуссии и рекомендаций по дальнейшему развитию проведенного исследования можно указать на целесообразность сравнения в тест-системах *in vitro* и *in vivo* наиболее биологически активного гликозида МДП не только с МДП, но и с глюкозаминил-МДП – иммуномодулятором, который уже два десятилетия широко используется в клинической практике. Кроме того, как следующий этап исследований выкристаллизовывается оценка влияния β-гликозилирования на сродство молекулы МДП к рецепторам NOD2.

Заключение

Диссертация Хочанского Андрея Николаевича «Влияние структуры агликона на иммунотропную активность гликозидов мурамилдипептида» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение конкретной научной задачи - определение влияния структуры агликона на иммуномодулирующие свойства β-гликозидов МДП и выявление наиболее биологически активного соединения, на базе которого может быть создан высокоэффективный иммунотропный препарат, обладающий свойствами иммуномодулятора, восстанавливающего поврежденные механизмы, как противоинфекционной, так и противоопухолевой иммунной защиты. Решение этой задачи имеет существенное значение для развития клинической иммунологии, как науки и открывает перспективный путь к повышению эффективности лечения ряда социально-значимых заболеваний человека.

Таким образом, диссертация Хочанского Андрея Николаевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства России от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства России от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры аллергологии и
иммунологии ФПК МР
Медицинского института
ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Специальность, по которой
защищена докторская диссертация:
14.00.36 – аллергология и иммунология;
по действующей Номенклатуре –
14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

И.В. Нестерова

Адрес: Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства образования и науки Российской Федерации.
Тел.: +7 (495) 952-08-20, факс +7 (495) 434-66-82.
E-mail: rudn-ipk@mail.ru. Сайт: www.rudn.ru.
e-mail: inesterova1@yandex.ru

Подпись профессора Нестеровой И.В заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета РУДН Савчин В.М.

«1» июня 2018 года