ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
Муругиной Нины Евгеньевны
«Кооперация рецепторов врожденного иммунитета NOD1 и TLR4»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
«3.2.7 – аллергология и иммунология»

Представленная к защите диссертационная работа Муругиной Нины Евгеньевны посвящена изучению биологических эффектов, возникающих при сочетанной стимуляции рецепторов NOD1 и TLR4, на модели макрофагов человека и оценке противоопухолевой активности макрофагов, активированных агонистами NOD1, TLR4 и их сочетанием.

Рецепторы NOD1 и TLR4 играют важную роль в распознавании грамотрицательных бактерий клетками врожденной иммунной системы. Кооперация между рецепторами приводит к количественным и качественным изменениям ответа клеток на соответствующие стимулы. В частности, при одновременной активации рецепторов NOD1 и TLR4 может возникать эффект «синергизма», заключающийся в превышении уровня клеточной реакции суммы эффектов активации каждого рецептора в отдельности. Основная часть проведенного исследования направлена на анализ указанного феномена кооперации рецепторов клеток врожденной иммунной системы. С этой целью в диссертационной работе Муругиной Н.Е. разработана модель совместной активации рецепторов NOD1 и TLR4 моноцитов периферической крови человека, показавшая возможность активации макрофагов с использованием сочетания более низких доз агонистов.

В работе впервые изучены несколько последовательных стадий активации макрофагов человека под действием агонистов NOD1, TLR4 и их сочетания: активация сигнальных путей, активация гликолиза, деградация ингибиторных белков IκB и транслокация белков NF-κB в ядро, экспрессия генов цитокинов, хемокинов и регуляторных молекул, продукция цитокинов. Было показано, что разные виды биологических ответов при сочетанной стимуляции NOD1 и TLR4 могут усиливаться как синергически, так и несинергически. Главным результатом работы явилось выявление условий эффективного применения комбинации агонистов NOD1 и TLR4, которая приводит к синергическому увеличению экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, и является эффективным активатором противоопухолевой активности человеческих макрофагов *in vitro*.

Полученные в диссертационной работе данные обладают несомненной научной и практической значимостью и новизной. По результатам диссертационного исследования опубликовано 11

печатных работ в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий. Результаты работы были представлены на международных конференциях.

Представленный автореферат позволяет утверждать, что автор Муругина Нина Евгеньевна является квалифицированным самостоятельным ученым-исследователем. Судя по автореферату, диссертационная работа Муругиной Нины Евгеньевны «Кооперация рецепторов врожденного иммунитета NOD1 и TLR4» соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель достойна присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7 – аллергология и иммунология».

Сапожников Александр Михайлович

Доктор биологических наук, профессор.
Главный научный сотрудник,
руководитель лаборатории клеточных взаимодействий
отдела иммунологии ГНЦ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова» РАН
Адрес: 117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7,
улица Миклухо-Маклая дом 16/10
Тел. +7(495) 330-40-11
E-mail: amsap@mail.ru

Подпись д.б.н. Сапожникова Александра Михайловича заверяю
Ученый секретарь ИБХ РАН

д.ф.-м.н. Олейников В.А.

17.05.2023 г.