

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Шепельковой Галины Сергеевны «Регуляция воспаления при туберкулезе в эксперименте и клинике» на соискание степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

В ряду глобальных угроз здоровью туберкулез (ТБ), вызываемый вирулентной *Mycobacterium tuberculosis*, прочно занял лидирующее положение среди причин инфекционной смертности, уступая лишь пандемии COVID-19 2022 года. Успех микобактерии, как внутриклеточного патогена, является результатом ее тесной и длительной коэволюции с организмом хозяина. Прогрессированию инфекции во многом способствует нарушение баланса между защитными механизмами врожденного и приобретенного иммунитета, с одной стороны, и деструктивными тканевыми реакциями, с другой. Ранние события, регулируемые в основном консервативными механизмами распознавания хозяина, влияют не только на особенности формирования адаптивного иммунитета, но и на функционал легких. Иными словами, прогрессирование заболевания возникает в результате прогрессирования воспаления. Таким образом, актуальность исследования диссертационной работы Шепельковой Г.С., направленной на выявление факторов, отвечающих за развитие воспаления, а также регуляцию воспалительных реакций при ТБ, не вызывает сомнения.

В работе подчеркивается, что исторически сложившаяся концепция "хорошего" и "плохого" иммунного ответа при ТБ вряд ли является достаточной. Поэтому автор считает, что необходимы новые парадигмы прогнозирования детерминант исхода, учитывающие множественность сигналов, пространственную организацию, разнообразие исходов и даже возможность нескольких путей к одному и тому же исходу. Кроме того, анализ клинко-лабораторных данных, включающих не только клинику, но и анализ генома, протеинома, метаболома больного человека может помочь в интерпретации течения и прогноза заболевания. На этой платформе и построено диссертационное исследование Шепельковой Г.С.

Данная диссертация обладает несомненной новизной. В работе с применением разных моделей исследуется активация бактерицидной функции макрофагов. Впервые продемонстрировано, что в ряде случаев механизм активации «киллинга» микобактерий макрофагами не зависит от генерации активных форм азота. Показана ключевая роль IL-11 в прогрессировании специфического туберкулезного воспаления. В экспериментальной модели ТБ *in vivo*, с использованием линий мышей с оппозитной чувствительностью к ТБ, выявлены корреляты прогрессирования специфического воспаления в легочной ткани.

Охарактеризованы процессы развития туберкулезного воспаления непосредственно в очаге инфекции у пациентов с разными формами активного ТБ легких. Продemonстрировано, что сывороточные микроРНК могут являться коррелятами прогрессирования воспаления в легких, а, следовательно, и самого ТБ.

Теоретическое и научно-практическое значение работы очевидно. Разработаны новые подходы к регулированию воспаления при ТБ в модели *in vivo* на мышах путем блокады провоспалительного цитокина IL-11, а также активации NF-κB. Произведена оценка влияния вирусной инфекции (COVID-19) на развитие воспаления у пациентов с диагнозом ТБ легких. Разработан диагностический набор из 6 зрелых сывороточных микроРНК, по изменению экспрессии которых в сыворотке крови пациентов с ТБ можно судить об активности воспалительных процессов в легочной ткани и о прогрессировании туберкулезного процесса.

В автореферате четко сформулированы цель и задачи исследования. Положения диссертации, выносимые на защиту, отражают полученные результаты. Выводы обоснованы результатами исследования.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. Работа выполнена с использованием современных методов исследования. Для интерпретации полученных данных использованы адекватные статистические методы.

Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями, содержит все необходимые разделы и дает полное представление о проделанной работе. Результаты диссертационной работы изложены в 52 печатных работах, 23 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

После ознакомления с авторефератом, считаю, что диссертационная работа Шепельковой Г.С. «Регуляция воспаления при туберкулезе в эксперименте и клинике» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии — исследование сложной динамики врожденных и адаптивных иммунных реакций в контексте туберкулезной инфекции, что включает в себя выявление факторов, связанных с началом хронического воспаления и формированием фиброза, а также детерминант и регуляторов, влияющих на переход воспалительного ответа из хронической фазы в острую стадию во время инфекции. Диссертационная работа полностью соответствует

требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 26.01.2023 г. №101, от 25.01. 2024 № 62, от 16.10.2024 №1382), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России,
д.м.н., профессор

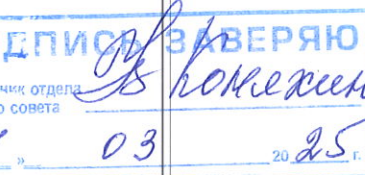
Коган Евгения Алтаровна

11 марта 2025 г.

На обработку указанных персональных данных и включение их в аттестационное дело
диссертанта согласен.

Коган Е.А.

Подпись Коган Е.А. заверяю.



Контактные данные:

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

Тел.: +7(495) 609-14-00

Электронная почта: rectorat@staff.sechenov.ru; сайт: www.sechenov.ru