

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу
соискателя ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.7. — генетика Веселовского Владимира Александровича
на тему «Влияние цитокинов человека на комменсальные микроорганизмы на
примере лактобацилл и бифидобактерий»

Актуальность темы исследования

Иммунная система играет решающую роль в восприимчивости к инфекционным заболеваниям, а также в персистенции и терапии. Поскольку около 80% иммунных клеток организма локализуется в эпителиальных структурах стенки тонкой и толстой кишок, существует сложное взаимодействие между кишечной микробиотой и местной иммунной системой, ассоциированной со слизистой оболочкой. В дополнение к местным иммунным реакциям слизистой оболочки кишечника, все чаще признается влияние микробиома на системный иммунитет.

Эволюционно сложившийся благоприятный симбиоз кишечной флоры и млекопитающих, позволяет с еще большей уверенностью говорить и регулирующей роли микробов в различных физиологических функциях хозяина, включая регулирование защитного иммунитета против патогенов. Так, постоянное взаимодействие между кишечной микробиотой и кишечным эпителием приводит к постоянной передаче иммунных сигналов. Регуляция этого иммунного ответа, а также целостности и проницаемости эпителиального барьера в присутствии комменсальных бактерий и инвазивных патогенов имеет важное значение для поддержания гомеостаза кишечника. Если этот процесс нарушен, это может привести к воспалению и инфекции.

Развитие иммунной системы и эффективность иммунного ответа идут рука об руку с развитием и составом микробиоты кишечника.

Существует множество исследований, в которых показывается влияние микробиоты на выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к иммунному ответу. В данной работе рассматривается обратное взаимодействие организма хозяина и микробиоты.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, включает 6 таблиц, 18 рисунков и 9

приложений. Список цитируемых литературных источников включает 207 наименований.

Во введении автор представляет обоснование значимости выбранной темы, описывает цели и ключевые задачи исследования, указывает на его новизну в научном и практическом плане.

В разделе, посвященном обзору литературы, автор рассматривает актуальные научные исследования по теме диссертации, уделяя внимание бифидобактериям и лактобациллам, как важным компонентам микробиоты кишечника человека и их влиянию на иммунную систему; основным составляющим кишечной иммунной системы; цитокинам TNF α , IL-6, IL-8 и IL-10 рассматриваемым в рамках данной диссертационной работы; адаптации микробиома к факторам иммунного ответа и результатам методов транскриптомного анализа, проведенного для бифидобактерий и лактобацилл.

В разделе “Материалы и методы” автор описывает объекты, используемые в исследовании и методы, применяемые в ходе экспериментальной работы.

Разделы диссертации “Результаты” и “Обсуждение” представляют экспериментальные данные проведенных исследований и интерпретацию полученных данных.

В этих главах представлены данные о влиянии провоспалительных (TNF α , IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-10) человеческих цитокинов на рост культур *B. longum* GT15, и *L. rhamnosus* K32 и их транскрипционный профиль. В ходе исследования были выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены, их функциональная аннотация и транскрипционная организация. Выявлено, что воздействие цитокинов TNF α , IL-6 и IL-8 на экспрессию генов в штамме *L. rhamnosus* K32 не зависит от их концентрации. Транскриптомный анализ, проведенный в рамках данной диссертационной работы, и филогенетическое профилирование показали, что в условиях присутствия цитокинов IL-10 в клетках штамма *L. rhamnosus* K32 и TNF- α в клетках штамма *B. longum* GT15 наблюдается увеличение экспрессии генов, участвующих в процессах углеводного обмена и транспорта сахаров внутрь клетки. Путем идентификации стартовых точек транскрипции в *B. longum* GT15 обнаружено 38 транскрипционных оперонов, экспрессия которых повышается под воздействием TNF α .

Раздел “Заключение” подводит итоги проведенного исследования и суммирует полученные результаты.

В разделе “Выводы” представлено пять основных результатов работы, отражающих ее значимость.

Степень достоверности результатов и обоснованности выводов, сделанных автором, научная новизна и практическая значимость исследования

Исследования, проведенные в данной диссертации, используют комбинацию современных микробиологических, молекулярно-генетических и биоинформатических методов.

Результаты, представленные в диссертации, являются достоверными, представляют научный и практический интерес, и могут служить основой для дальнейших исследований.

Полученный автором обширный набор данных о влиянии различных человеческих цитокинов на экспрессию генов у штаммов *B. longum* GT15 и *L. rhamnosus* K32 может служить базой для дальнейшего исследования взаимодействия комменсальных микроорганизмов и их хозяев. Это позволяет расширить понимание молекулярных механизмов выживания комменсальных бактерий в организме хозяина даже в условиях воспалительного процесса.

Автором опубликованы 3 печатных работы по теме диссертационной работы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

Замечания и вопросы

Последний абзац в разделе “Обсуждение” довольно сильно пересекается с “Заключением”. Есть неточности в терминах, описывающих иммунную систему, ассоциированную со слизистой оболочкой кишки.

Хотелось бы услышать также ответы на следующие вопросы:

1. Какое обоснование было для выбора цитокинов TNF α , IL-6, IL-8 и IL-10 в эксперименте со штаммом *L. rhamnosus* K32?
2. По какому уровню изменения транскрипции оценивались дифференциально экспрессирующиеся гены в экспериментах со штаммами *L. rhamnosus* K32 и *B. longum* GT15?

Стоит отметить, что все указанные замечания не носят критического характера и не уменьшают значимость, достоверность или общую высокую оценку работы Веселовского В. А.

Заключение

Диссертационная работа Веселовского Владимира Александровича «Влияние цитокинов человека на комменсальные микроорганизмы на примере лактобацилл

и бифидобактерий» по своей актуальности, научной новизне, полноте описания и достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Веселовский Владимир Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук специальности 1.5.7 - - генетика.

Официальный оппонент,
заведующий патолого-анатомическим отделением
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии
имени А.В. Вишневского» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук

Калинин Дмитрий Валерьевич

Подпись Калинина Д.В. удостоверяю
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии
имени А.В. Вишневского» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Степанова Юлия Александровна

Адрес организации:
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27
+7-499-236-5589
kalinin@ixv.ru



06.12.2023