ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
Меламуда Марка Марковича
на тему: «Алармины и антитела к ним
в патогенезе системной красной волчанки»,
по специальности 1.5.4 – «биохимия»

Актуальность темы диссертационной работы

Системная красная волчанка (СКВ) – это грозное аутоиммунное заболевание, приводящее к целому спектру поражений различных органов – сердце, печень, почки, суставы, легкие, кожные покровы, легкие, желудочно-кишечный тракт и т.д. Как и все аутоиммунные заболевания, в настоящее время оно неизлечимо, и клиницисты стараются лишь достичь ремиссии и улучшить качество жизни пациентов с СКВ. Несмотря на то, что в 90% случаев СКВ регистрируют у женщин 20-40 лет, первые признаки этого заболевания могут появиться и у подростков мужского пола в более раннем возрасте. Это существенно затрудняет постановку правильного диагноза и приводит к проведению неадекватного лечения, что, в свою очередь, усугубляет течение СКВ и затрудняет последующую терапию. Молекулярные механизмы патогенеза СКВ исследуют уже несколько десятилетий, однако многофакторность возможных причин и сложность их взаимосвязей обусловливает имеющуюся до сих пор неполноту наших знаний об СКВ. В список молекул, связанных с развитием СКВ, входят так называемые молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (DAMPs), называемые также аларминами. К настоящему времени описано несколько десятков таких аларминов, и роль ряда аларминов в контексте СКВ изучена недостаточно. Принимая во внимание, что ассоциация аутоантител с патогенезом СКВ давно установлена (хотя их точная роль также не всегда ясна), представляется необходимым изучение как аларминов, так и аутоантител против аларминов при СКВ. В связи с вышесказанным, тема диссертационной работы Меламуда Марка Марковича безусловно является актуальной.

Научная новизна исследования и практическая значимость работы.

Противоречивость или отсутствие убедительных данных по ряду вопросов, связанных с молекулярным патогенезом СКВ, позволили соискателю в ходе диссертационной работы получить ряд результатов, обладающих несомненной

научной новизной. К основным можно отнести следующие результаты: 1. Впервые показано, что при СКВ повышенный уровень аларминов ассоциирован с процессом нетоза, в отличие от других ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, псориатический артрит). 2. Обнаружено, что пациентов с СКВ можно разделить на две группы по ДНК-гидролизующей активности IgG в кровотоке – с высоким и низким уровнем, причем выявлена обратная зависимость между уровнем этой активности и тяжестью СКВ. 3. Впервые обнаружено наличие протеолитической активности IgG пациентов с СКВ по отношению к белку HMGB1, и выявлен сайт протеолиза в домене этого белка, отвечающем за провоспалительную активность. 4. Впервые на пристан-индуцированной мышиной модели продемонстрирована динамическая зависимость между уровнем внеклеточной ДНК и ДНК-гидролизующей активностью IgG антител.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности разработки терапевтических препаратов на основе полученных данных о сайте гидролиза одного из аларминов – белка HMGB1, приводящего к его инактивации и, следовательно, уменьшении его провоспалительного потенциала. Кроме того, интересны данные об обратной зависимости между уровнем внеклеточной ДНК и ДНК-гидролитической активностью сывороточных IgG пациентов с СКВ, что может иметь диагностическое и прогностическое значение для контроля хода терапии.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: Введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение», «Заключение» и Выводы. Список использованной литературы содержит библиографические данные о 33 публикациях, причем как классические работы, начиная с 1948 года, так и исследования последних пяти-шести лет, составляющие ~34% от всего списка, что свидетельствует о действительно современных данных, на основе которых составлен обзор. Текст диссертации проиллюстрирован 32 рисунками и содержит 15 таблиц и одно Приложение.

Во Введении обоснована актуальность исследования; оно содержит все необходимые разделы, включая цели и задачи, научную новизну и практическую значимость диссертационной работы, семь положений, выносимых на защиту, аппробацию работы, личный вклад соискателя и т.д.

Обзор литературы касается круга вопросов, имеющих отношение к тематике диссертации. Он содержит четыре раздела, в которых приводятся общие сведения об СКВ, собраны известные данные о тех аларминах, которые исследовались в данной диссертации (внеклеточная ДНК, гистоны и белок HMGB1), описаны аутоантитела при СКВ и аутоантитела против перечисленных аларминов, а также через описание двух возможных мышиных моделей СКВ обосновывается выбор той, что использовалась в диссертационном исследовании. В заключении к Обзору литературы обосновывается постановка цели и задач исследования.

В главе Материалы и методы представлено четкое и последовательное описание достаточно широкого спектра использованных в работе современных методик, включая подробно описанные статистические методы обработки данных.

Глава «Результаты и из обсуждение» состоит из пяти основных разделов, последовательно описывающих ход экспериментальной работы соискателя. В первом разделе приведены данные о выборках пациентов и здоровых доноров, на основании клинических образцов из которых проводились сами исследования, описанные в последующих трех разделах. Во втором разделе описаны результаты исследования уровней ряда аларминов (внеклеточная ядерная и митохондриальная ДНК, белок HMGB1) и маркеров нетоза (цитруллинированный гистон H3 и миелопероксидаза) в крови пациентов с СКВ и с другими других ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, псориатический артрит) в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев. Анализ полученных результатов позволил соискателю впервые показать, что при СКВ повышенный уровень аларминов больше ассоциирован с процессом нетоза, в отличие от других ревматических заболеваний.

В третьем и четвертом разделе главы «Результаты и их обсуждение» описаны результаты экспериментов по определению концентрации аутоантител класса IgG против ДНК, гистонов и белка HMGB1 и каталитических свойств этих антител (способность гидролизовать соответствующие антигены) у пациентов с СКВ и здоровых добровольцев. Это исследование позволило соискателю обнаружить связь между клиническими показателями пациентов с СКВ и ДНК-гидролизующей активностью аутоантител пациентов.

Пятый, последний раздел главы «Результаты и их обсуждение» посвящен описанию экспериментов, проведенных на так называемой пристановой мышиной модели СКВ, и анализу полученных результатов.

Ход исследований описан достаточно подробно, результаты хорошо проиллюстрированы. Следует отметить наличие внутренней логики диссертационного исследования и продуманное использование экспериментальных методов. Также стоит отметить, что каждый раздел этой главы, за исключением первого, сопровожден заключением, суммирующим полученные результаты, а порой и сопоставляющим их с имеющимися в мире данными.

Глава «Заключение» весьма краткая и просто суммирует наиболее важные результаты, полученные соискателем.

В целом, в ходе диссертационной работы проделана большая экспериментальная работа; получен достаточный объем результатов, на основе которых сделаны важные научно-практические выводы, актуальные для исследователей молекулярных механизмов патогенеза СКВ. Достоверность полученных результатов основана на использованных современных методах исследований и репрезентативных выборках.

Следует отметить, что все положения, выносимые на защиту, сделанные на основе полученных результатов, как и выводы полностью обоснованы. Полученные результаты достаточно полно опубликованы в пяти научных журналах, и во всех публикациях Меламуд М.М. является первым автором, что свидетельствует о существенном вкладе соискателя. Текст автореферата адекватно отражает основные положения диссертации.

Представленная диссертационная работа полностью соответствует специальности 1.5.4. – биохимия, а именно следующим направлениям этой специальности:

6. Выделение веществ из биологического материала, очистка и установление их строения. Изучение роли и участия свободной, связанной и структурированной воды, неорганических и органических ионов в биохимических процессах.

8. Выявление в макромолекулах консервативных и функционально активных участков, синтез их и аналогичных структур с изучением биологической активности.

10. Теоретические и прикладные проблемы природы и закономерностей химических превращений в живых организмах, молекулярных механизмов интеграции клеточного метаболизма, связей биохимических процессов с деятельностью органов и тканей, с жизнедеятельностью организма для решения задач сохранения здоровья человека, животных и растений, выяснения причин различных болезней и изыскания

путей их эффективного лечения. Развитие методов генодиагностики, энзимодиагностики и научных принципов генотерапии и энзимотерапии.

11. Исследования проблем узнавания на молекулярном уровне, хранения и передачи информации в биологических системах. Создание ферментов с заданной специфичностью. Изучение молекулярных механизмов памяти и интеллекта, иммунитета, гормонального действия и рецепторной передачи сигнала, межклеточных контактов, репродукции, канцерогенеза, клеточной дифференцировки, морфогенеза и апоптоза, старения организма, вирусных и прионовых инфекций. Проблемы химической и биохимической обработки органов, тканей и искусственных материалов, их хранения и применения как трансплантатов.

При прочтении текста диссертации Меламуда М.М. возникли некоторые вопросы и замечания.

1. Соискатель сделал попытку объяснения роста концентрации ДНК-гидролизующих антител в крови контрольной группы мышей, не иммунизированных пристаном для индукции СКВ. Однако, объяснения резкому повышению концентрации внеклеточной ДНК с последующим снижением в кровотоке контрольных мышей дано не было.
2. Текст изобилует повторами, от которых стоило бы воздержаться. Например, слова о том, что провоспалительный потенциал митохондриальной внеклеточной ДНК выше, чем таковой для ядерной внеклеточной ДНК повторяется не менее пяти раз. Аналогично по клеточным рецепторам для аларминов и т.д.
3. Бросается в глаза отсутствие единообразия в оформлении ссылок в списке литературы, что сильно усложняет работу с текстом диссертации.

Вместе с тем, указанные замечания являются техническими или дискуссионными. Несмотря на сделанные замечания, можно заключить, что диссертация Меламуда Марка Марковича является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню, обоснованности положений, выносимых на защиту, и выводов, а также полноте представления полученных результатов в научных публикациях, соответствует требованиям, пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и

фундаментальной медицины СО РАН, которые предъявляются к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Меламуд Марк Маркович, несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Официальный оппонент:
доктор биологических наук, доцент
заведующий лабораторией молекулярной микробиологии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)
Тикунова Нина Викторовна

15.11.2026

Контактные данные:
тел.: +7(383)363-51-57, e-mail: tikunova@1bio.ru
Специальности, по которым официальным оппонентом защищена диссертация:
03.00.03 – Молекулярная биология, 03.00.06 – Вирусология

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН),
Новосибирск, 630090, пр-т академика Лаврентьева, д.8.
Тел. +7(383)363-51-50; e-mail: niboch@1bio.ru

Подпись Тикуновой Нины Викторовны заверяю:
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН
к.б.н.

Е.Б. Логашенко