

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор —  
проректор по научной  
работе РУДН,  
д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН



2025г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации - **Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»** о научно-практической значимости диссертации **Маммедовой Дженнет Тумаровны** на тему **«Патогенетические механизмы действия стрептококковой аргининдеиминазы на функциональную активность эндотелиальных клеток человека»**, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям **3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия**

### Актуальность темы диссертации

Понимание механизмов влияния отдельных факторов патогенности микроорганизмов на клетки человека, в том числе эндотелиальные, необходимо как для разработки стратегии борьбы с инфекцией, так для профилактики осложнений, вызванных перенесенными заболеваниями. Диссертационная работа Дженнет Тумаровны Маммедовой посвящена детальному анализу влияния на функциональную активность эндотелиальных клеток человека компонентов, полученных из разрушенных ультразвуковой обработкой клеток пиогенного стрептококка с нормальной и подавленной экспрессией гена аргининдеиминазы. Такой подход позволяет оценить вклад аргининдеиминазы в патологические эффекты, оказываемые совокупностью микробных компонентов, вырабатываемых стрептококками. При этом продуктивным оказалось использование в качестве дополнительного контроля экзогенного L-аргинина, который в ряде случаев нивелировал негативные эффекты экстракта из разрушенных ультразвуком стрептококков, но не влиял на эффекты

экстрактов, полученных от микроорганизмов с подавленной экспрессией гена аргининдеиминазы. Тема данного исследования также связана с возможностью использования стрептококковой аргининдеиминазы как основы для разработки противоопухолевого лекарственного средства, что, несомненно, является актуальным для развития практической онкологии и медицины.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», FGWG-2025-0004 (рег. № 1022041101001-1, Исследование механизмов направленной дифференцировки Т-лимфоцитов и молекулярно-клеточных основ регуляции иммунного ответа для разработки новых технологий иммунотерапии онкологических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний). Экспериментальные данные, полученные в результате выполненных исследований, могут быть полезны для понимания молекулярных механизмов влияния добавок L-аргинина и истощения среды по этой аминокислоте с целью регуляции эндотелиальной дисфункции.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Новизна исследования связана с выбором объекта исследования – аргининдеиминазы пиогенного стрептококка и данными о ее патологическом действии на эндотелиальные клетки человека. В качестве объектов исследования использованы эндотелиальные клетки линии EA.hy926 и эндотелиальные клетки из вены пупочного канатика человека (HUVEC). Автор впервые анализирует совокупность эффектов, проявляемых в отношении эндотелия, экстрактом разрушенных ультразвуком клеток стрептококка в сравнении с экстрактом, полученным из клеток с подавленной экспрессией аргининдеиминазы, а также

анализирует влияние добавления в среду L-аргинина для коррекции патологических эффектов экстракта микробных клеток.

В настоящем исследовании впервые показано, что аргининдеиминаза вызывает истощение L-аргинина в культуральной среде, что приводит к индукции mTOR-сигнального пути и активации аутофагии. Впервые показано, что стрептококковая аргининдеиминаза вызывает развитие воспалительной реакции эндотелиальных клеток, с усилением адгезивности эндотелия для лейкоцитов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Результаты проведенного исследования имеют несомненную практическую значимость, поскольку позволяют обосновать использование препаратов на основе стрептококковой аргининдеиминазы для терапии онкологических заболеваний с учетом влияния фермента на функционирование эндотелиальных клеток. Активность последних играет ключевую роль в опухолевом неоангиогенезе и снабжении растущей опухоли питательными веществами. Полученные в диссертационной работе Маммедовой Дженнет Тумаровны результаты позволяют создать новые подходы для терапии заболеваний, вызванных инфекцией *Streptococcus pyogenes*, а также разработать стратегии реабилитации больных, перенесших тяжелые стрептококковые инфекции.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад Маммедовой Дженнет Тумаровны состоит в непосредственном участии и планировании всех этапов диссертационного исследования.

Автором разработан план исследования, определены цель и сформулированы задачи для достижения поставленной цели, успешно освоены методы для выполнения исследования и проведены все этапы экспериментов, необходимых для осуществления работы. Автором лично выполнен

статистический анализ полученных результатов, а также формулированы выводы.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты и выводы рекомендуется учитывать при анализе показателей метаболизма у пациентов, перенесших тяжелые инфекционные процессы, в том числе ассоциированные с *Streptococcus pyogenes*. Полученные диссертантом результаты можно рекомендовать к использованию в ходе реализации НИР в области разработки противоопухолевых ферментных препаратов в следующих организациях: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» и др. Результаты, полученные диссертантом, могут также быть использованы при подготовке лекционных и практических курсов для студентов-биологов.

### **Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование построено согласно плану, позволившему достичь поставленной цели при реализации сформулированных задач. Научные положения, выносимые на защиту, выводы, сформулированные по итогам работы, основаны на большом объеме экспериментальных данных, полученных с привлечением современных методов клеточной биологии и биохимии. Полученные автором результаты достоверны, подкреплены использованием адекватных методов статистического анализа и сопоставлены с имеющимися в мировой и отечественной литературе сведениями. Выводы и заключение обоснованы и полностью соответствуют поставленным задачам. Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения диссертации.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация Маммедовой Дженнет Тумаровны изложена на 150 страницах, состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», содержит заключение, выводы, список сокращений и список литературы. Диссертация содержит 8 таблиц и 32 рисунка. Список литературы представлен 380 источниками, преимущественно опубликованных за последние 10 лет, из них 7 на русском языке и 373 на иностранных языках.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования, раскрывает степень ее разработанности, формулирует цель и задачи, а также научную новизну, описывает теоретическую и практическую значимость работы, формулирует положения, выносимые на защиту, степень достоверности, указывает личный вклад в проведении исследования, а также апробацию результатов исследования.

В первой главе Дженнет Тумаровна анализирует литературные данные о патогенезе стрептококковой инфекции, вкладе аргининдеиминазы, как фактора патогенности стрептококков группы А, роли эндотелия в развитии инфекции и воспаления, раскрывая проблему зависимости функций эндотелия от доступности L-аргинина и участия L-аргинина в регуляции биологии эндотелия, а также функционировании иммунной системы, демонстрируя актуальность выбранной темы исследования.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны методы получения экстрактов разрушенных ультразвуком стрептококков, анализа фенотипических проявлений выключения гена аргининдеиминазы, культивирования эндотелиальных клеток и исследования их пролиферации, миграции, строения цитоскелета, распределения клеток по фазам клеточного цикла, синтеза активных форм кислорода и азота, провоспалительных факторов, а также активации аутофагии в зависимости от инкубации клеток с экстрактами, полученными из стрептококков, и добавками в среду L-аргинина.

Результаты диссертационной работы суммируют систематическое исследование влияния аргининдеиминазы пиогенного стрептококка на концентрацию L-аргинина в культуральной среде эндотелиальных клеток, влияния на секрецию клетками провоспалительных факторов, индукцию аутофагии, а также развитие окислительного стресса, изменение структуры цитоскелета и снижение миграционной активности эндотелиальных клеток. Показано, что лишь часть из описанных патогенных эффектов стрептококковой аргининдеиминазы можно скорректировать добавкой L-аргинина в культуральную среду.

В заключении Дженнет Тумаровна Маммедова обсуждает полученные результаты диссертационного исследования. Выводы корректны, логично вытекают из результатов исследования и полностью отвечают на поставленные задачи, решение которых приводит автора к достижению искомой цели.

Принципиальных замечаний к основным разделам диссертации и изложенным в них положениям нет.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По результатам исследования автором опубликовано 19 печатных работ, в том числе 14 научных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 8 статей, индексируемых в базах Scopus или Web of Science.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Маммедовой Дженнет Тумаровны на тему «Патогенетические механизмы действия стрептококковой аргининдеиминазы на функциональную активность эндотелиальных клеток человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача — исследование патогенетических

По актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов диссертационная работа Маммедовой Дженнет Тумаровны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Маммедова Дженнет Тумаровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Отзыв составил:

В.С. Покровский

А.Ю. Абрамов

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru