

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального казённого учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН



А.Н. Куличенко

«26» 10 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального казённого учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической ценности диссертационной работы Филиппенко Анны Владимировны «Экспериментальное обоснование применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры», представленной в диссертационный совет Д 001.001.XX (24.1.184.01) при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы выполненной работы

К наиболее эффективным подходам для совершенствования стратегии борьбы с инфекционными заболеваниями можно отнести разработку схем комплексного использования вакцин и различных групп иммунобиологических препаратов, способствующих быстрому и безопасному формированию проективной иммунологической защиты от инфекционных патогенов. Исследователями в мире на протяжении многих десятилетий ведётся активный поиск средств для повышения иммуногенности препаратов, предназначенных для специфической профилактики и таргетного усиления иммунного ответа на антигены вакцин. В качестве актуальной задачи рассматривается поиск рациональных схем применения иммуномодулирующих препаратов в сочетании с средствами для специфической профилактики для применения у лиц с нарушениями работы иммунной системы, выраженными коморбидными состояниями. Кроме того, весьма востребованы исследования по совершенствованию схем применения вакцин, способствующих снижению риска формирования и выраженности поствакцинальных системных и местных реакций.

В Российской Федерации совершенствование системы эпидемиологического надзора и профилактики холеры относится к одному из приоритетных направлений реализации государственной политики в области обеспечения биологической безопасности и эпидемиологического благополучия населения. Эпидемиологические риски обусловлены, прежде всего, существованием масштабных эпидемий и крупных вспышек, обусловленных чрезвычайными ситуациями социального и природного происхождения, наличием эндемичных очагов холеры на различных континентах и межгосударственными, в том числе межконтинентальными, завозами инфекции. Специфическая профилактика рассматривается в качестве основной меры в комплексе противоэпидемических мероприятий в отношении холеры, в том числе при ликвидации эпидемических очагов.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Филиппенко Анны Владимировны «Экспериментальное обоснование применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры», цель которой изучить влияние современных иммуномодулирующих препаратов на формирование поствакцинального противохолерного иммунитета и оценить возможность применения иммуномодуляторов для повышения эффективности специфической профилактики холеры, представляется своевременной и актуальной.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Диссертационные исследования Филиппенко Анны Владимировны выполнены в лабораториях иммунологии отдела природно-очаговых и зоонозных инфекций и экспериментально-биологических моделей и биобезопасности ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. Диссертант принимал непосредственное участие в анализе современных данных научной литературы, постановке научных задач, проведении экспериментов, обобщении, системном анализе полученных результатов, обсуждении итогов работы в научных публикациях и докладах. Диссертационные исследования были выполнены в рамках плановой НИР ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора государственной темы № 184-4-16 «Повышение иммуногенных и протективных свойств таблетированной холерной бивалентной химической вакцины с помощью разных по происхождению иммуномодуляторов у экспериментальных животных».

А.В. Филиппенко лично участвовала в изучении с использованием иммунологических методов экспрессии маркеров ранней и поздней активации клеток, популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, анализе продукции цитокинов, количества антигенспецифических антителообразующих клеток, выработки специфических антител в сыворотке крови и тонком кишечнике экспериментальных животных, а также экспериментах по изучению влияния иммуномодуляторов на протективные свойства холерной вакцины. Диссертант самостоятельно провёл статистическую обработку результатов исследования и интерпретацию полученных данных.

Достоверность и новизна диссертационных исследований, полученных результатов

Диссертантом получены новые данные, доказывающих целесообразность и перспективу применения иммуномодулирующих препаратов полиоксидоний, деринат и ликолипид для повышения эффективности специфической профилактики холеры. Доказана эффективность указанных иммуномодуляторов для усиления иммуногенности антигенов, входящих в состав вакцины холерной бивалентной химической в первый месяц поствакцинального периода и повышения активности противохолерного иммунитета через семь месяцев после вакцинации.

В экспериментах автором впервые была показана возможность с использованием иммуномодуляторов повышать (стимулировать) интенсивность экспрессии маркеров активации ($CD69^+$, $CD 38^+$, $CD23^+$) на поверхности иммунокомпетентных клеток периферической крови, что способствовало увеличению продукции цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, полимеризации иммунного ответа, повышению относительного содержания $CD3^+$, $CD4^+$, $CD19^+$ лимфоцитов и усилению активности местного и системного гуморального звена иммунитета на первой неделе поствакцинального периода.

Положительной оценки заслуживает тот факт, что по результатам исследования А.В. Филиппенко предложен способ повышения эффективности вакцинации против холеры. Повышение иммуногенной и протективной активности холерной вакцины за счет сочетанного применения её с иммуномодуляторами может являться одним из

перспективных практических подходов к совершенствованию специфической профилактики холеры.

Диссертантом получен ценный материал, показано знание современной научной литературы, достоверность результатов подтверждена статистическими методами (t-критерий Стьюдента; критерий Манна-Уитни; коэффициент корреляции Спирмена и Пирсона). Использование различных методов исследования позволило автору провести глубокий анализ полученных данных. Выводы закономерны, обоснованы и аргументированы, логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки (иммунологии)

Научные и практически значимые материалы исследований внедрены в практику научно-исследовательской работы ФБУН Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора (акт внедрения от 1 декабря 2021 года). Результаты исследования легли в основу методических рекомендаций «Способ повышения иммуногенности таблетированной бивалентной противохолерной вакцины» (протокол № 6 от 15.08.2017).

Приоритетность полученных данных подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение № 2691411 от 30.06.2019 «Способ повышения эффективности противохолерной вакцины в эксперименте». Предложенный способ позволяет улучшить протективную способность холерной вакцины с помощью липида на всех этапах формирования поствакцинального иммунитета, в том числе и при снижении дозы вакцины.

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых знаний совершенствования специфической профилактики холеры, применения иммуномодуляторов для повышения эффективности вакцины холерной бивалентной химической. Практическая значимость работы заключается в отборе и экспериментальном моделировании схем использования иммунопрепаратов (полиоксидоний, деринат, липид) для повышения иммуногенных и протективных свойств холерной вакцины.

Материалы диссертации апробированы на международных, всероссийских и региональных и конференциях. Основные результаты диссертационной работы А.В. Филиппенко опубликованы в 21 научной работе, из которых 7 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 5 статей – в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Содержание автореферата в полной мере соответствует диссертационной работе, всем её положениям, отражает основные идеи, научную новизну и практическую значимость результатов исследования.

Оценка содержания и завершенности диссертационной работы

Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста. Объем и структура работы соответствует требованиям ВАК, состоит из введения, глав: обзора литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований, а также заключения, выводов и списка литературы. Список литературных источников содержит 234 наименования, в том числе 110 – зарубежных. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 12 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности темы исследования, его цель и задачи, методологию, положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическую значимость диссертационного исследования, результаты апробации и внедрения его результатов.

В обзоре литературы представлены современные данные о применении различных адъювантов при вакцинации против инфекционных болезней. Раскрыты актуальные

проблемы совершенствования специфической профилактики особо опасных инфекций на основе использования иммуноадаьювантов. Дана характеристика специфической профилактики холеры и путях её совершенствования.

При выполнении диссертационной работы использованы экспериментальные биомодели – 800 беспородных белых мышей и 120 кроликов обоих полов, полученных из питомника ФКУЗ Ростовский противочумный институт Роспотребнадзора. Содержание и использование биомоделей соответствовало ГОСТу 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». При работе с экспериментальными животными диссертант и другие исполнители руководствовались международными принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» ETS N 123 (Страсбург, 1986), Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199Н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», на все эксперименты получено положительное заключение Комиссии по биомедицинской этике ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора (протокол от 27.11.2019 № 9).

Работа проведена с использованием современных биологических, бактериологических, иммунологических, иммунохимических методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

В разделе «Заключение» представлен глубокий анализ и обсуждение результатов диссертационных исследований. Выводы полностью соответствуют задачам и отражают основные результаты исследования. Научные положения, выносимые на защиту, логически следуют из полученных результатов и выводов диссертационной работы.

Диссертационная работа по сути изучаемой проблемы, научным положениям и результатам проведенного исследования соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология.

В целом, диссертационная работа А.В. Филиппенко заслуживает положительной оценки. По содержанию диссертационной работы и автореферата диссертации принципиальных замечаний нет.

Рекомендации по использованию результатов

Результаты исследования свидетельствуют о том, что введение иммуномодуляторов в схему вакцинации против холеры способствует повышению ее эффективности. Улучшение иммуногенности и протективного эффекта холерной вакцины за счет её сочетанного применения с иммуномодуляторами, особенно с липопидом, является одним из подходов к повышению эффективности специфической профилактики холеры. По данным диссертанта, одновременное введение липоида и холерной вакцины повышает эффективность вакцинации и дает возможность снижения рекомендуемой дозы вакцины, что приводит к уменьшению антигенной нагрузки на макроорганизм. Применение иммуномодуляторов может служить одним из способов усиления антителопродукции в процессе получения сывороток к антигенам холерного вибриона.

Заключение

Диссертация Филиппенко А.В. на тему: «Экспериментальное обоснование применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенного исследования решены актуальные научные задачи – определены и научно обоснованы подходы для повышения эффективности специфической профилактики холеры на основе применения иммуномодуляторов в схеме вакцинопрофилактики.

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для медицинской науки и практики. Структура и содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования, содержит научные результаты и положения, свидетельствующие о личном вкладе автора. Выводы достаточно обоснованы. Результаты исследования освещены в публикациях и на научных конференциях.

Диссертация и автореферат полностью соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2023 г., (в редакции постановления правительства Российской Федерации от 18 марта 2023 года), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Филиппенко Анна Владимировна по совокупности представленных ею материалов, актуальности темы выполненной диссертации, научно-практической значимости, ценности полученных результатов и личному вкладу достойна присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Диссертация Филиппенко А.В. «Экспериментальное обоснование применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры» и отзыв ведущей организации обсуждены на заседании Учёного совета ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора (протокол № 9 от 24.10.2023)

Заведующий лабораторией подготовки специалистов Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, 13-15, тел./факс: (8652)33-52-30, доб. 331, e-mail: stavnipchi@mail.ru
доктор медицинских наук

Татьяна Викторовна Таран

Заведующий лабораторией бруцеллёза с сектором иммунологии и патоморфологии особо опасных инфекционных заболеваний Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, 13-15, тел./факс: (8652)33-52-30, доб. 419, e-mail: stavnipchi@mail.ru
кандидат биологических наук

Дмитрий Григорьевич Пономаренко

Заведующий отделом консультационно-профилактической работы, врач клинической лабораторной диагностики Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, 13-15, тел./факс: (8652)33-52-30, доб. 405, stavnipchi@mail.ru
кандидат медицинских наук

Нушик Сааковна Саркисян

Подписи Таран Татьяны Викторовны, Пономаренко Дмитрия Григорьевича и Саркисян Нушик Сааковны заверяю:

Начальник отдела кадров Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Садагет Мамед кызы Исмаилова



Адрес: 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15. Тел/факс: (865-2)26-03-12, E-mail: stavnipchi@mail.ru