

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора биологических наук, Дубровиной Валентины Ивановны, на диссертационную работу Филиппенко Анны Владимировны «Экспериментальное обоснование применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры» по специальности:

### **3.2.7. Иммунология**

#### **Актуальность темы**

Диссертационная работа Филиппенко А.В. посвящена изучению влияния различных по происхождению иммуномодуляторов на иммуногенность и протективность вакцины холерной бивалентной химической таблетированной, производства ФКУН Российский научно-исследовательский противочумный институт "Микроб" Роспотребнадзора.

Вакцинация против холеры в Российской Федерации включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Однако, в настоящее время в мире не существует холерной вакцины, которая бы отвечала всем требованиям по эффективности, безопасности, продолжительности защитного действия и, что немаловажно, являлась бы экономически выгодной.

При разработке вакцин необходимо учитывать не только качество, особенности и состав используемых вакцин, но и индивидуальность генотипа, а также нарушения в иммунном статусе у вакцинируемых. В связи с чем поиск препаратов (адъювантов), способных усилить иммунизирующее действие вакцин, а также направить развитие иммунного ответа по гуморальному или клеточному типу в зависимости от антигенов, используемых в составе вакцин является актуальным направлением исследований.

Таким образом, исследования Филиппенко А.В. по анализу эффективности применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры представляются актуальными и обоснованными.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Филиппенко А.В. состоит из введения, четырех глав: обзора литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований, а также заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 138 страницах, иллюстрирована 12 рисунками и 11 таблицами. Список литературы содержит 234 источника, в том числе 124 отечественных и 110 иностранных.

Во введении автор определяет цели и задачи своего исследования, обосновывает актуальность, оценивает научную новизну и раскрывает практическую значимость работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из трех частей. В первой части освещены основные проблемы специфической вакцинопрофилактики инфекционных болезней и возможные пути их решения с помощью введения различных веществ (иммуномодуляторов, адъювантов) в состав экспериментальных и лицензированных профилактических препаратов. Автор приводит примеры применения иммуномодуляторов в составе лицензированных вакцин против различных инфекций, а также экспериментальные разработки по поиску новых адъювантов. Вторая часть обзора посвящена обсуждению использования



иммуномодуляторов, цитокинов для совершенствования специфической профилактики особо опасных инфекций. В третьей части обзора автор анализирует проблемы вакцинопрофилактики холеры, описывает все существующие на данный момент вакцины, а также экспериментальные исследования по разработке новых вакцинных препаратов против этой инфекции. Приведенные автором литературные данные свидетельствуют о том, что применение иммуномодуляторов для специфической профилактики холеры практически не изучалось ни в нашей стране, ни за рубежом. Таким образом, обзор отражает современные представления о предмете исследования и свидетельствует об осведомленности автора в данной проблеме.

Во второй главе подробно описываются научно-методические приемы, с помощью которых были решены поставленные в ходе работы задачи. Исследования проведены с применением современных иммунологических методов. Все использованные в работе методики подробно прописаны и пояснены для возможности воспроизведения экспериментов по приведенным протоколам.

Следующая глава посвящена описанию результатов собственных исследований и разделена на два раздела. В первой части главы продемонстрировано усиление иммуногенной активности противохолерной вакцины под влиянием иммуномодуляторов. Показано, что у привитых холерной вакциной экспериментальных животных при введении полиоксидония, дерината и липополисахарида отмечалось повышение относительного содержания  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD19^+$  лимфоцитов селезенке и пейеровых бляшках, продукции специфических противохолерных иммуноглобулинов в периферической крови, выработки противовоспалительных цитокинов, экспрессии маркеров ранней и поздней активации на иммунокомпетентных клетках. Также наблюдалось увеличение числа антигенспецифических антителообразующих клеток в пейеровых бляшках и секреторного иммуноглобулина А в тонком кишечнике вакцинированных мышей.

Во второй части данной главы приведены результаты по оценке влияния иммуномодуляторов на защитную эффективность холерной вакцины. Автором на двух экспериментальных моделях (перевязанной петли тонкого кишечника взрослого кролика и генерализованной формы холеры у мышей) убедительно доказано, что иммуномодуляторы стимулируют протективную способность противохолерной вакцины в разной степени. Так, спустя месяц после иммунизации полиоксидоний и липополисахарид наиболее эффективно повышали протективность вакцины. Через семь месяцев после прививки только липополисахарид способствовал сохранению напряженности противохолерного иммунитета у экспериментальных животных, даже при снижении в несколько раз вакцинирующей дозы.

Следует отметить, что все результаты исследований наглядно отражены в рисунках и таблицах, которые облегчают восприятие экспериментального материала.

Четвертая глава посвящена анализу полученных результатов, сопоставлению их с данными литературы.

Следующий раздел работы посвящен заключению, где обсуждены результаты изучения действия иммуномодуляторов на иммунологические показатели вакцины холерной бивалентной химической. Автором показано, что липополисахарид в большей степени оказывает стимулирующее действие на формирование противохолерного иммунитета. Выводы логично вытекают из полученных результатов.



### **Научная новизна и практическая значимость полученных результатов.**

Впервые дана оценка применения иммуномодулирующих препаратов для повышения эффективности вакцинопрофилактики холеры. Наиболее полно были исследованы показатели, характеризующие гуморальное звено иммунитета в ходе развития поствакцинального противохолерного иммунного ответа, оценено влияние различных иммуномодуляторов на этот процесс.

Полученные данные расширяют представления о способах совершенствования специфической профилактики холеры. Одновременное введение липида и вакцины холерной бивалентной химической увеличивает эффективность вакцинации в эксперименте, способствует более длительному сохранению защитного действия вакцины, а также дает возможность снижения рекомендуемой дозы вакцинного препарата, что приводит к уменьшению антигенной нагрузки на макроорганизм.

Практическая значимость работы обусловлена разработанным и запатентованным способом усиления протективной активности холерной вакцины с помощью липида на всех этапах формирования поствакцинального иммунитета.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, сформулированных в диссертации**

Достоверность научных данных, полученных в ходе выполнения диссертационной работы, а также сделанных на их основе выводов, подтверждена использованием современных, высокочувствительных методов с автоматизированной оценкой и учетом результатов, адекватных методов их статистической обработки, позволяет рассматривать полученные результаты как значимые и объективные. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и цели. Материалы диссертационного исследования хорошо представлены на конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Получен патент на изобретение.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию не возникло. Вместе с тем, имеется ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответы.

1. Какие основные механизмы действия липида на иммунную систему макроорганизма указывают на его перспективность применения в качестве адъюванта для вакцинопрофилактики холеры?

2. Как Вы оцениваете экономическую составляющую предложенного Вами способа совершенствования специфической профилактики холеры?

Отмеченные замечания и вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями стандарта, а его содержание соответствует основным положениям диссертации и дает полное представление о проделанной работе.

В целом проведенная работа является актуальной по направленности исследования и завершённой научно-квалификационной работой. По своему научному уровню, объёму проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений и выводов диссертационная работа Филиппенко А. В. «Экспериментальное обоснование



применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры» полностью соответствует п. 9, 10, 11 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор Филиппенко Анна Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Заведующая лабораторией патофизиологии  
Федерального казённого учреждения здравоохранения  
«Иркутский ордена Трудового Красного Знамени  
научно-исследовательский противочумный институт  
Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы  
по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека  
д.б.н.

 Дубровина Валентина Ивановна

Подпись В.И. Дубровиной заверяю:  
заведующая отделом кадров и  
спецчасти института  
23.11.2023 г.

 Шапгареева Наталья Ильинична

Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, тел. +7 (3952) 220135