

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д 001.001.XX (24.1.184.01), НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета от 18 января 2024 года № 12

О присуждении Филиппенко Анне Владимировне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация **«Экспериментальное обоснование применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры»** по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 19 октября 2023 года, протокол №11 диссертационным советом Д 001.001.XX (24.1.184.01), на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ №209/нк от 14.02.2023 года.

Соискатель Филиппенко Анна Владимировна, 29 апреля 1977 года рождения, в 1998 году окончила Ростовский базовый медицинский колледж по специальности «Медико-профилактическое дело», а в 2011 году Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южный Федеральный Университет» г. Ростов-на-Дону по специальности «Биология». С 1998 по 2023 год работает в Ростовском-на-Дону противочумном институте в

лаборатории иммунологии сначала на должности лаборанта, а с 2013 года и по настоящее время в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории иммунологии Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией иммунологии Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Иванова Инна Александровна.

Официальные оппоненты:

Дубровина Валентина Ивановна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией патофизиологии Федерального казенного 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 (ФКУЗ Иркутский противочумный институт Роспотребнадзора).

Щелкунов Сергей Николаевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела геномных исследований, Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

Ведущая организация Федеральное казенное учреждение здравоохранения Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав

потребителей и благополучия человека (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора) в своем положительном отзыве, составленном и подписанном 24.10.2023 (протокол № 9), указывает, что диссертация Филиппенко А.В. является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне и представляющим интерес для решения задач современной вакцинопрофилактики холеры. Получены новые данные, доказывающие целесообразность и перспективность применения иммуномодулирующих препаратов полиоксидония, ликопада, дерината для совершенствования 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 напряженности противохолерного иммунитета через семь месяцев после вакцинации. В экспериментах впервые была показана возможность с помощью иммуномодуляторов повышать (стимулировать) интенсивность экспрессии маркеров активации ($CD69^+$, $CD38^+$, $CD23^+$) на поверхности иммунокомпетентных клеток периферической крови, продукции цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, относительного содержания $CD3^+$, $CD4^+$, $CD19^+$ лимфоцитов и активности местного и системного гуморального звена иммунитета уже с первой недели поствакцинального периода.

Положительной оценки заслуживает тот факт, что по результатам исследования предложен способ повышения эффективности вакцинации против холеры. Повышение иммуногенной и протективной активности холерной вакцины за счет сочетанного применения ее с иммуномодуляторами может являться одним из перспективных практических подходов к совершенствованию вакцинопрофилактики этой инфекции.

Получен новый ценный материал, показано знание современной научной литературы, достоверность результатов подтверждена статистическими методами. 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.

В заключении отмечено, что диссертация Филиппенко А.В. является завершённой научно-квалифицированной работой и по сути изучаемой проблемы, научным положениям и результатам проведенного исследования полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства РФ от октября 2018 г №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Основные результаты диссертации опубликованы в 7 печатных работах в журналах, индексирующихся в базе Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ:

1. Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., Иванова И.А., Беспалова И.А., Дорошенко Е.П., Галичева А.Л. Некоторые аспекты неспецифической профилактики и лечения особо опасных инфекций // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2015, № 5. - С. 111-116.

2. Омельченко Н.Д., Иванова И.А., Беспалова И.А., Филиппенко А.В. Иммуномодуляторы и специфическая профилактика инфекционных болезней // Проблемы особо опасных инфекций. - 2017. - Вып. 3 – С. 21-26.

3. Беспалова И.А., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Филиппенко А.В., Труфанова А.А. Современное состояние специфической профилактики холеры // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. - № 1. – С. 55-61.

4. Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Пасюкова Н.И., Беспалова И.А., Труфанова А.А. Совершенствование специфической профилактики холеры с помощью иммуномодуляторов // Медицинская

иммунология. – 2021. – Т. 23(4). – С. 915-920. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOS-2248>

5. Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А. Влияние иммуномодуляторов на формирование поствакцинального противохолерного иммунитета // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2022. - Т. 99. - №1. - С. 81-92. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-188>

6. Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А. Оценка экспрессии поверхностных маркеров активации лимфоцитов и продукции секреторного иммуноглобулина А в процессе формирования противохолерного иммунитета // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2022. –№4. – С.62-68. DOI: [10.14427/jirai.2022.4.62](https://doi.org/10.14427/jirai.2022.4.62)

7. Филиппенко А.В., Труфанова А.А., Иванова И.А., Омельченко Н.Д. Основные группы адъювантов и перспективы их использования для специфической профилактики особо опасных и других инфекционных болезней // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2023. - Т. 100. - №3. - С. 237-246. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-339>

Все основные результаты, вынесенные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых изданиях и широко обсуждены в виде докладов на научно-практических конференциях с международным участием. Все экспериментальные результаты получены при непосредственном участии автора, статистическая обработка результатов выполнена автором лично.

На автореферат поступило 3 отзыва от:

1. Директора Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, доктора медицинских наук, доцента Твердохлебовой Татьяны Ивановны.

2. Старшего научного сотрудника лаборатории молекулярной иммунологии Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и

микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, кандидата биологических наук Арсентьевой Натальи Александровны.

3. Доцента кафедры микробиологии и вирусологии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидата медицинских наук Тюкавкиной Светланы Юрьевны.

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень работы. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **Федеральное казенное учреждение здравоохранения Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор за особо опасными и другими инфекционными болезнями. Специфическая профилактика особо опасных инфекций является одним из главных направлений научной работы института, что отражено в многочисленных публикациях сотрудников института.

Выбор официального оппонента, доктора биологических наук **Дубровиной Валентины Ивановны**, обосновывается ее трудами в области использования различных веществ (особенно селенсодержащих органических соединений) в качестве адъювантов для повышения иммуногенности антигенов, входящих в состав экспериментальных профилактических препаратов и в сочетании с существующими вакцинами для совершенствования профилактики особо опасных инфекций.

Выбор официального оппонента, профессора, доктора биологических наук, **Щелкунова Сергея Николаевича**, обосновывается его трудами в

области изучения иммуногенных и протективных свойств вируса осповакцины при разных способах аппликации, а также адаптивного иммунного ответа на инфекцию вирусом осповакцины LIVP на различных группах экспериментальных животных.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что введение при вакцинации иммуномодуляторов, особенно полиоксидония и ликопида, способствует увеличению экспрессии маркеров ранней ($CD69^+$, $CD38^+$) и поздней ($CD23^+$) активации на мембранах иммунокомпетентных клеток периферической крови экспериментальных животных, что свидетельствует о участии различных клеток в формировании протективного иммунного ответа.

Доказано, что полиоксидоний, деринат и ликопид усиливают спонтанную и стимулированную митогенами продукцию ИЛ-4 и ИЛ-10 иммунокомпетентными клетками периферической крови вакцинированных противохолерной вакциной белых мышей, что указывает на модулирующее действие препаратов, выражающееся в усилении продукции противовоспалительных цитокинов.

Доказано, что под действием полиоксидония, дерината, ликопида у вакцинированных мышей уже с седьмых суток поствакцинального периода увеличивается относительное содержание $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD19^+$ лимфоцитов как в селезенке, так и в пейеровых бляшках, что свидетельствует о влиянии указанных иммуномодуляторов на формирование системного и местного иммунного ответа.

Доказано, что применение при вакцинации полиоксидония, дерината, ликопида повышает продукцию специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови экспериментальных животных во все сроки исследования, что указывает на способность данных препаратов стимулировать системный гуморальный противохолерный иммунитет.

Доказано, что использование иммуномодуляторов, особенно ликопада, способствует сохранению более высоких, по сравнению с другими группами животных, титров противохолерных антител в сыворотке крови взрослых кроликов через семь месяцев после вакцинации, что свидетельствует о стимулирующем влиянии препаратов на иммуногенную активность противохолерной вакцины.

Доказано, что у вакцинированных животных, получавших полиоксидоний, деринат и ликопад, регистрируется увеличение количества антигенспецифических антителообразующих клеток в пейеровых бляшках, а также секреторного иммуноглобулина А в тонком кишечнике, что свидетельствует о стимулирующем действии иммуномодуляторов на формирование местного гуморального иммунного ответа.

Доказано, что использование иммуномодуляторов, особенно ликопада, позволяет снизить рекомендуемую дозу противохолерной вакцины, что способствует уменьшению антигенной нагрузки на макроорганизм при сохранении защитной эффективности профилактического препарата.

Доказано, что применение ликопада при вакцинации предотвращает развитие экспериментальной холеры у всех опытных мышей и кроликов при исследовании через месяц после прививки. Выраженная противохолерная защита была зарегистрирована при использовании комплекса ликопад+вакцинация, что подтверждалось повышением в три раза протективности противохолерной вакцины через семь месяцев поствакцинального периода при снижении вакцинальной дозы.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что данные, полученные в работе, свидетельствуют об эффективности использования иммуномодуляторов при вакцинации против холеры и расширяют представление о методах совершенствования специфической профилактики этого заболевания. Практическое значение работы заключается в отборе наиболее эффективных иммуотропных препаратов и экспериментальном обосновании их использования для

повышения иммуногенных свойств холерной вакцины. Усиление иммуногенности вакцины путем сочетанного использования вакцины с иммуномодуляторами проявляется в выраженном протективном *in vivo* эффекте при комплексном использовании препаратов в условиях заражения экспериментальных животных холерной инфекцией. Для практического применения рекомендован препарат ликолипид, поскольку одновременное использование ликолипида и холерной вакцины увеличивает эффективность вакцинации и дает возможность снижения рекомендуемой дозы вакцины, что приводит к уменьшению антигенной нагрузки на макроорганизм. Опираясь на результаты диссертационного исследования предложен новый способ вакцинации, позволяющий усилить протективную способность холерной вакцины путем совместного использования с ликолипидом, в том числе и при снижении дозы вакцины (патент № 2691411 от 30.06.2019 «Способ повышения эффективности противохолерной вакцинации в эксперименте»).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

Вакцинация животных холерной вакциной в сочетании с иммуномодуляторами вызывает формирование в организме выраженных защитных реакций, в основе которых лежит более интенсивная активация гуморального звена иммунитета.

Показано, совместное с вакцинацией использование ликолипида в три раза повышает протективность холерной вакцины в отдаленные сроки поствакцинального периода и дает возможность снижения вакцинирующей дозы профилактического препарата без потери эффективности вакцинопрофилактики.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что научные положения, выносимые на защиту, и выводы основываются на изучении достаточного объема экспериментальных данных, полученных с использованием современных методических приемов. Исследования проведены *in vitro* на сертифицированном оборудовании и с помощью

сертифицированных реагентов и *in vivo* с использованием двух экспериментальных моделей животных с достаточным количеством выборки. Методы статистической обработки подобраны адекватно, что позволило провести детальный анализ результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературных данных и информационного материала при планировании, определении цели работы, поиске наиболее эффективных путей реализации поставленных задач. Автор принимал участие в разработке дизайна всех экспериментов. Результаты, представленные в данной работе, получены лично автором, либо при непосредственном его участии. Автором была осуществлена статистическая обработка результатов и интерпретация полученных данных, которые затем легли в основу основных публикаций по теме диссертационной работы.

Диссертация Филиппенко А.В. «Экспериментальное обоснование применения иммуномодуляторов для совершенствования специфической профилактики холеры» по актуальности избранной темы, методическому уровню, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, изложенным в пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 01.10.2018г., с изменениями от 11.09.2021 г. и 18.03.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

На заседании 18 января 2024 года диссертационный совет принял решение №12, присудить Филиппенко Анне Владимировне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заседание диссертационного совета Д 001.001.ХХ (24.1.184.01) проходило в очном режиме, с присутствием 13 человек из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 6 докторов наук по профилю рассматриваемой работы по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 13, против присуждения ученой степени – 0, воздержались – 0.

Председатель диссертационного
совета Д 001.001.ХХ (24.1.184.01)

Козлов Владимир
Александрович

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 001.001.ХХ (24.1.184.01),
кандидат биологических наук

Облеухова Ирина
Александровна

18 января 2024 года.

Личную подпись
заверяю
Ученый секретарь НИИФКИ
«22» 01 20 24.



Козлов В.А.
Облеухова И.А.
Козлов В.А.