

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Половинкиной Валерии Сергеевны «Закономерности формирования резистентности организма под действием искусственного антигенного комплекса на примере *Yersinia pestis* (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

14.03.03 – патологическая физиология

Существование природных очагов чумы на территории Российской Федерации, вероятность завоза возбудителя с миграционными потоками людей и заноса естественными переносчиками с сопредельных территорий, а также отсутствие надежных средств иммунопрофилактики этого особо опасного заболевания определяют актуальность диссертационной работы В. С. Половинкиной. Создание вакцинных препаратов на основе антигенов возбудителя чумы (F1, V-антиген, ЛПС, ОСА), обладающих способностью индуцировать протективный иммунитет и адьювантов, является важной задачей в плане обеспечения эпидемической безопасности населения. Решению этой непростой задачи и посвящено диссертационное исследование В.С. Половинкиной, целью которого является создание препарата антигенных комплексов на основе клеточных оболочек (КО) и F1 чумного микроба в сочетании с адьювантами и понимание механизмов формирования резистентности организма животных к *Y. pestis* под действием этого препарата.

Научная новизна диссертационного исследования В.С. Половинкиной включает: впервые показанное стимулирующее влияние препарата на основе комплекса F1 и клеточных оболочек, а также ДНК возбудителя чумы, либо мурамилдипептида (МДП) *in vitro*; впервые выявленные особенности влияния антигенного препарата КО+F1 на клеточный состав крови белых мышей и влияния исследуемых препаратов на развитие реакций адаптивного иммунитета, продукцию цитокинов и GM-CSF и пролиферацию предшественников тканевых макрофагов и гранулоцитов. Предложена и научно обоснована схема механизмов действия комплекса на основе КО и F1 антигена чумного микроба и в сочетании с МДП и бактериальной ДНК на функциональное состояние клеток иммунной системы. В автореферате приведены убедительные экспериментальные доказательства высокой протективной активности разработанного нового препарата для белых мышей, важные данные о повышении его иммунологической эффек-

тивности при введении в состав препарата МДП и ДНК возбудителя чумы, свидетельствующие о перспективности их применения в качестве адъювантов при создании химических вакцин против чумы.

Следует отметить важность полученных автором данных для понимания функциональных изменений клеток организма экспериментальных животных при иммунизации созданным антигенным комплексом в сочетании с адъювантом (ДНК или МДП). Эти данные необходимы для определения векторов дальнейших исследований механизмов формирования резистентности макроорганизма и, в первую очередь, человека, к *Y. pestis*.

В тексте автореферата приведены исчерпывающие сведения о структуре диссертационной работы, теоретической и практической значимости её результатов, объеме исследованного материала и использованном комплексе методов.

Раздел «Результаты исследования и их обсуждение» автореферата дает полное представление о сути проведенной Валерией Сергеевной работы, однако при прочтении текста возникает ряд вопросов, на которые, возможно, есть ответы в диссертации. Так, при получении препарата антигенов *Y. pestis* автором использован цетавлон (цетилтриметиламмоний бромид, известный своей токсичностью для эукариотических клеток. Хотелось бы знать, каким образом этот реагент будет элиминирован из конечного препарата или нейтрализован, тем более, что для иммунизации мышей использованы весьма высокие дозы, до 1000 мкг.

В тексте реферата приведены убедительные данные о защитном эффекте полученного автором антигенного комплекса и показана «роль» каждой вводимой в препарат добавки, что не только украшает работу, но и послужит базой для последующих исследований не только с разрабатываемым диссертантом препаратом, но и с другими вакцинными препаратами. Следует отметить ценность для последующих исследований полученных автором данных о функциональном состоянии бактерицидных систем фагоцитов *in vitro* при воздействии антигенных комплексов чумного микроба в сочетании с адъювантами, а также данных о выработке цитокинов иммунокомпетентными клетками белых мышей под действием субклеточных фракций возбудителя чумы. Автором показано усиление пролиферативной активности предшественников тканевых макрофагов и гранулоцитов, а также Т-хелперов, несущих CD25, при иммунизации мышей

экспериментальными препаратами, что важно для понимания механизмов реакции различных звеньев иммунной системы при введении вакцинных препаратов. Замечание-вопрос: из рисунка 4 следует, что плазматические клетки формируются из Т- и В-клеток, что не соответствует известным данным о дифференцировке В-клеток. Следовало бы убрать из соответствующего блока Т-клетки.

Приведенные в тексте автореферата данные убедительно показывают, что разработанный диссертантом комплексный препарат на основе КО и F1-антигена *Y. pestis* обладает иммуногенной и протективной активностью для белых мышей, а введение в препарат адьювантов бактериальной ДНК и МДП повышает функциональную активность клеток иммунофагоцитарной системы. Полученные В.С. Половинкиной результаты необходимы для понимания молекулярных механизмов функционирования бактерицидных систем фагоцитов макроорганизма при воздействии компонентов субклеточных фракций *Y. pestis* и, соответственно, механизмов формирования его резистентности к *Y. Pestis*.

Результатом диссертационной работы Половинкиной В.С. является сконструированный антигенный препарат, содержащий КО + F1 *Y. pestis* в сочетании с адьювантами (бактериальная ДНК и МДП), который может быть рекомендован как возможный кандидат для создания безопасного и эффективного вакцинного препарата, обладающего ярко выраженной способностью активировать неспецифический иммунитет и стимулировать формирование адаптивного иммунного ответа организма.

Выводы, сформулированные диссертантом, адекватны полученным результатам и задачам исследования, четко сформулированы.

Заключение

Диссертационная работа В. С. Половинкиной «Закономерности формирования резистентности организма под действием искусственного антигенного комплекса на примере *Yersinia pestis* (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, и в основу которой положен значительный объем материала многолетних исследований по конструированию возможного кандидата для создания вакцинного препарата и исследованию механизмов формирования резистентности организма на примере *Y. pestis*, что имеет существенное значение

для патологической физиологии. По своей актуальности, научной и теоретической значимости, объему выполненных исследований, диссертационная работа В. С. Половинкиной «Закономерности формирования резистентности организма под действием искусственного антигенного комплекса на примере *Yersinia pestis* (экспериментальное исследование)», соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Рябчикова Елена Ивановна,
профессор, доктор биологических наук,
заведующая группой микроскопических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)
Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8
Для телеграмм: Новосибирск 90, ИХБФМ
Телефон: (383) 363-51-50 Факс: (383) 363-51-53
E-mail: lenryab@niboch.nsc.ru
Сайт группы: <http://www.niboch.nsc.ru/doku.php/ru/structure/labs/microscop>

Согласна на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных.

Подпись Рябчиковой Е.И. заверяю
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН

К.х.н.



П.Е. Пестряков