

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Калюжина Олега Витальевича на диссертацию Калиниченко Евгения Олеговича «Иммунобиологические свойства комплекса рекомбинантных белков OprF и анатоксина *Pseudomonas aeruginosa*», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы

Pseudomonas aeruginosa – грамотрицательная аэробная бактерия, не образующая спор, способная вызывать множество инфекций как у иммунокомпетентных, так и у иммунодефицитных хозяев. Ее склонность поражать людей с ослабленным иммунитетом, чрезвычайная адаптивность к внешним факторам, устойчивость к антибиотикам и широкий спектр динамической защиты делают его чрезвычайно сложным для лечения микроорганизмом.

Именно поэтому разработка вакцин против *P. aeruginosa* является крайне актуальной задачей, над решением которой работает целый ряд научных групп в мире. Биологические особенности возбудителя делают эту задачу сложно выполнимой, что хорошо отражено в разделе «Обзор литературы» представленной на отзыв работы. Успехи в этом направлении могут быть достигнуты в результате рационального выбора иммуногенных компонентов кандидатных вакцин и тщательного изучения их безопасности и иммунобиологических свойств.

Именно этому посвящено диссертационное исследование Калиниченко Евгения Олеговича, которые следует признать весьма актуальным, а результаты выполненной работы – практически востребованными.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные в диссертационном исследовании научные положения и выводы основаны на достаточном экспериментальном

материале. Представляется обоснованной селекцией белка OprF и анатоксина *P. aeruginosa* как составляющих кандидатной вакцины. Также вполне рационален выбор ключевых методик и мишеней для углубленного исследования иммунобиологических свойств комбинации этих молекул. Полученные данные логично интерпретированы в свете современных клинко-иммунологических парадигм. Задачи, поставленные перед исследованием, успешно решены, цель работы достигнута. Полученные результаты подробно изложены в тексте диссертации, представлены в виде таблиц и рисунков. Выводы и научные положения вытекают из содержания работы, обоснованы и в целом достаточно четко сформулированы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность материалов диссертации подтверждается репрезентативностью выборок (например, группы мышей при изучении показателей выживаемости в условиях экспериментальной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, включали по 50 особей), корректным формированием сравниваемых групп и использованием надежных методов изучения биологических свойств компонентов кандидатной вакцины, рекомендованных Государственной фармакопеей России и Руководством по проведению доклинических исследований иммунобиологических лекарственных препаратов, утверждённым Минздравом России. Большая часть полученных результатов обработана математически с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Все вышесказанное не позволяет усомниться в достоверности результатов исследований, хотя некоторые вопросы и замечания по статистической обработке указаны мной в соответствующих разделах отзыва.

Новизна результатов диссертационной работы

В работе описан целый ряд новых научных фактов, касающихся безопасности и иммунобиологических свойств оригинальной комбинации рекомбинантных белков-компонентов кандидатной вакцины против *P.*

aeruginosa. Авторская формулировка научной новизны в разделе «Введение» диссертации и автореферата в целом не вызывает возражений.

Структура и объем диссертации

Работа Е.О.Калиниченко имеет традиционную структуру и обычный для кандидатских диссертаций объем.

Во введении достаточно четко обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, положения, выносимые на защиту, охарактеризована научно-практическая значимость работы. Представлены сведения об апробации полученных результатов.

В обзоре литературы проведен анализ современных и классических данных по теме диссертации. Материал изложен логично и отражает разработанность темы представленной на отзыв работы. Раздел заканчивается кратким заключением, в котором подчеркивается актуальность и научно-практическая значимость диссертационного исследования.

В разделе «Материалы и методы» автор подробно описывает объекты, методы и методологию исследования. Методические подходы, использованные автором, следует признать рациональными.

Результаты собственных исследований представлены в 4 главах. Последовательность изложения материалов по изучению комбинации белка OprF и анатоксина *P. aeruginosa* как компонентов кандидатной вакцины представляется логичной: исследования безопасности → иммунобиологические свойства → протективная активность. Данные в целом убедительны и поддерживают сформулированные выводы и научные положения. Вместе с тем есть некоторые редакционные замечания и вопросы, указанные мной в соответствующих разделах отзыва.

В главе «Заключение» диссертант анализирует результаты проведенных исследований в контексте влияния комбинации двух рекомбинантных белков на различные звенья иммунного ответа против *P. aeruginosa*. При положительной оценке этой главы, укажу, что некоторые фрагменты этого раздела представляют собой повторы результатов собственных исследований;

кроме того, встречаются блоки, которые логичнее было разместить в разделах «Обзор литературы» или «Введение».

Выводы базируются на полученных автором результатах и по сути замечаний не вызывают.

Автореферат в должной мере отражает содержание диссертации.

Публикация и апробация основных результатов диссертации

Публикации в научной печати в полной мере отражают основные положения и результаты диссертационного исследования. По теме диссертации в свет вышло 17 печатных работ, в том числе 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в международных базах цитирования.

Результаты диссертации представлены и обсуждены на нескольких научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, а именно разделу формулы этой специальности «...созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета» и области исследования «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

Замечания

1) В работе встречаются опечатки и неоптимальные стилистические обороты.

2) При описании статистических методов автор не уточнил, для каких разделов собственных исследований используются указанные параметрические и непараметрические критерии, а при представлении

полученных данных выборочно указал только результаты сравнения выборок по критерию Манна-Уитни.

3) В работе есть частичные или полные повторы в виде рисунков тех материалов, которые уже представлены в таблицах. Следовало бы выбрать что-то одно наиболее информативное.

Высказанные замечания носят редакционный характер. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Вопросы

1) Какие статистические критерии использованы при сравнении выборок по качественным признакам, например для выявления межгрупповых различий по количеству павших животных?

2) В каких разделах собственных исследований использован критерий Краскелла-Уолиса, указанный при описании методики исследования?

3) Зачем и каким методом проведено сравнение титров IgG и IgM, а также IgG и IgG3 (см. рисунок 1 в диссертации и автореферате)?


Заданные вопросы не умаляют научно-практической значимости диссертационного исследования и не ставят под сомнение его состоятельность.

Заключение

Диссертация Калиниченко Евгения Олеговича «Иммунобиологические свойства комплекса рекомбинантных белков OprF и анатоксина *Pseudomonas aeruginosa*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, в котором решена научная задача оценки безопасности и иммунобиологических свойств комбинации белка OprF и анатоксина *P. aeruginosa*, что имеет большое значение для конструирования вакцин против этого возбудителя и развития клинической иммунологии как научной дисциплины.

Таким образом, работа Е.О.Калиниченко отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства России «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства России от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук по специальности 3.2.7 – Аллергология и иммунология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки от 23.10.2017 № 1027: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология),
профессор  Калюзин Олег Витальевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Тел.: +7(499) 248-05-53, +7(495) 609-14-00. Сайт: <https://www.sechenov.ru>, E-mail: expedition@mma.ru, rektorat@sechenov.ru

