

Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 04 февраля 2020 г. № 119

О присуждении Оникиенко Сергею Борисовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Стратегия перекрестной защиты при экстремальных воздействиях на основе физической модификации биообъектов и химической модификации белков теплового шока-70 (клинико-экспериментальное исследование)» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология принята к защите 29 октября 2019 г., протокол № 115 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Оникиенко Сергей Борисович, 1958 года рождения. В 1981 году соискатель окончил факультет подготовки врачей для Военно-морского флота Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В 1985 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние этимизола на эффективность лечения хронического гастрита с секреторной недостаточностью и язвенной болезни желудка» и ему была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук (решение диссертационного совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова от 21 октября 1985 г. № 7).

В настоящее время является врачом-радиологом клиники военно-морской терапии Федерального государственного бюджетного военного

образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Черешнев Валерий Александрович, научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН.

Официальные оппоненты:

1. Лобзин Юрий Владимирович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России, директор;
2. Ушаков Игорь Борисович, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», главный научный сотрудник;
3. Шилов Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины

дали положительные отзывы на диссертацию

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГНБУ «НИИОПП») в отзыве, подписанном Кубатиевым Асланом Амирхановичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заслуженным деятелем науки РФ, заведующим отделом молекулярной и клеточной патофизиологии, Давыдовой Татьяной Викторовной, доктором медицинских наук, главным научным сотрудником и утвержденным директором ФГБНУ «НИИОПП», доктором медицинских

наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Морозовым Сергеем Георгиевичем, указали, что диссертация является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной теме и содержащей новое решение важной научной проблемы, которое заключается в экспериментальном обосновании эффективности средств перекрестной защиты и выявлении универсальных механизмов ее реализации при экстремальных патогенных воздействиях в условиях различных видов патологии.

Соискатель имеет 79 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 16 статей в журналах входящих в список ВАК РФ, общим объемом 72 условного печатного листа, авторский вклад составил 70%, получено 8 отечественных и 5 зарубежных патентов на изобретение.

В диссертации и автореферате не содержатся сведения, запрещенные к опубликованию, что указано в Заключении, представленном ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», на основании решения экспертной комиссии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Оникиенко, С.Б. Миелопротективный эффект белков теплового шока и нетоксичных производных микробных липополисахаридов при летальном общем гамма-облучении / С.Б. Оникиенко [и др.]. // Воен. Мед. Журн. – 2008. – № 11. – С. 76–77.
2. Оникиенко, С.Б. Разработка инновационных средств защиты от поражений при экстремальных воздействиях на основе лазерных, ядерных и биологических технологий / С.Б. Оникиенко [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2011. – № 4. – С. 78–84.
3. Баранов, Г.А. Взаимодействие луча CO₂-лазера с падающей каплей жидкости при модификации растворённых в ней биообъектов / Г. А. Баранов

А. А. Беляев, С. Б. Оникиенко [и др.] // Письма в журнал технической физики. – 2003. – Т. 29, Вып. 13. – С. 57–63.

4. Баранов, Г.А. Гидродинамический способ трансформации микробиообъектов / Г. А. Баранов, А. А. Беляев, С. Б. Оникиенко [и др.] // Письма в журнал технической физики. – 2004. – Т. 30, Вып. 24. – С. 20–25.

5. Баранов, Г.А. Модификация излучением CO₂-лазера биообъектов в водной среде / Г.А. Баранов А. А. Беляев, С. Б. Оникиенко [и др.] // Квант. электроника, 2005. – Т. 35, № 9. – С. 867–872.

6. Баранов, Г.А. Активация клеток в кавитационном потоке / Г.А. Баранов, А.А. Беляев, А.В. Земляной, С.Б. Оникиенко [и др.] // Журнал технической физики 2007. –Т. 77, Вып. 7. – С. 108–114.

7. Оникиенко, С.Б. Средство на основе белков теплового шока-70 для защиты от травматического токсикоза, повышения устойчивости к травме и кровопотере / С.Б. Оникиенко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 2. – С. 116–119.

8. Оникиенко, С.Б. Стратегия активации реакций сверхадаптации при экстремальных глубоководных погружениях на основе применения защитных белков теплового шока-70 / С.Б. Оникиенко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 54–60.

9. Оникиенко, С.Б. Разработка инновационных стратегий перекрестной защиты военнослужащих корабельного состава и береговых частей ВМФ от радиационных, токсических поражений и биопатогенов / С.Б. Оникиенко [и др.] // Фундаментальная и прикладная гидрофизика. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 95–99.

10. Чумаков, А.В. Некоторые аспекты длительного пребывания под повышенным давлением на предельных глубинах и его последствия с позиции патофизиологии критических состояний / А.В. Чумаков, А.С. Свистов, С.Б. Оникиенко А.В. Земляной // Фундаментальная и прикладная гидрофизика. 2014. – Т. 7, № 2. – С. 91–94

11. Развитие инновационной медицины в Государственной Корпорации «Ростех» / под ред. И.Б. Максимова – М.: Изд-во «Офтальмология», 2019. – 168 с.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Новицкого Вячеслава Викторовича, академика РАН, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
2. Юшкова Бориса Германовича, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, Лауреата Премии Правительства РФ, профессора кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
3. Зефирова Андрея Львовича, академика РАН, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой нормальной физиологии Казанского Государственного медицинского университета;
4. Давыдова Михаила Ивановича, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, лауреата Государственной премии РФ;
5. Дыгай Александра Михайловича, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, научного руководителя НИИ Фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НМИЦ РАН;
6. Белякова Николая Алексеевича, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ;
7. Дубины Михаила Владимировича, академика РАН, доктора медицинских наук, и.о. директора ФГУП «Государственный научно-исследовательский

институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России;

8. Черкасова Сергея Викторовича, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, директора ФГБУН «Оренбургский федеральный научно-исследовательский центр УрО РАН», заведующего лабораторией биомедицинских технологий Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН;

9. Лариной Ирины Михайловны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией Протеомики ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН»;

10. Репина Виктора Степановича, доктора биологических наук, руководителя отдела здоровья ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева»;

11. Пастухова Юрия Федоровича, академика РАЕН, секция биомедицины, доктора биологических наук, главного научного сотрудника ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН;

12. Рыковой Марины Петровны, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника ФГБУН ГНЦ РФ «Института медико-биологических проблем РАН»;

13. Рыбниковой Елены Александровны, доктора биологических наук, зам. директора по научной работе ФБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН;

14. Градобоева Василия Николаевича, кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника Секции прикладных проблем (при Президиуме РАН);

15. Сапожникова Александра Михайловича, доктора биологических наук, профессора, руководителя лаборатории клеточных взаимодействий отдела иммунологии ФБУН «Институт биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН

Все отзывы положительные, критических замечаний и вопросов не содержат. Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался

высоким уровнем их профессиональной компетентности, профессиональной деятельности, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и широкой известностью своими достижениями в данной области науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция перекрестной защиты от экстремальных воздействий путем блокады механизмов развития клеточного стресса и его системных проявлений с использованием нетоксичных производных бактериального липополисахарида (ЛПС) и белка теплового шока-70 (БТШ70); **разработаны новые технологии** модификации биообъектов с использованием пучка электронов и лазерного излучения: получения радиомодифицированного вируса гриппа и парамиксовируса Сендай, нетоксичных производных бактериальных эндотоксинов; **установлено**, что эти биологически активные вещества повышают устойчивость к токсическим и радиационным воздействиям, биопатогенам, массивной кровопотере, повышают переносимость травматического токсикоза, экстремальных физических нагрузок, а также предотвращают развитие декомпрессионной болезни при барокамерных «погружениях»; **выявлены** свойства двойного блокатора «тормозных» PD-1 и Tim-3 рецепторов у рекомбинантного БТШ70; **доказано**, что защитный эффект БТШ70 и его производных при респираторном дистресс-синдроме, вызванном ингаляционным поражением фосгеном и высокопатогенным гриппом у мышей, связан с блокадой «тормозных» PD-1 и Tim-3 рецепторов лимфоцитов, которая предотвращает развитие гипореактивности и «иммунного паралича» и может быть основой для разработки новых средств перекрестной защиты при экстремальных патогенных воздействиях; **предложена концепция стресс-ксенобиотерапии** – применения продуктов стресс-активации ксеногенных организмов по отношению к защищаемому организму для восстановления защитных механизмов клеток при истощении резервов адаптации; **установлены** молекулярные и клеточные механизмы

защитного действия БТШ70 и продуктов его химической модификации при экстремальных истощающих физических нагрузках: повышение плотности капиллярной сети, восстановление целостности мембран миоцитов и мобилизация сателлитных клеток мышц; **выявлены** механизмы повышения эффективности вакцинации при лазерном облучении кожи в зонах введения противогриппозной вакцины – мобилизация эндогенных БТШ70 в эпидермисе с последующей активацией и миграцией антигенпредставляющих клеток Лангерганса в зону облучения; **предложен новый подход** к терапии БТШ-зависимых патологических состояний с применением модифицированных форм БТШ70 или биообъектов, подвергнутых стрессорным воздействиям, стимулирующим выработку БТШ70; **выявлены** синдромно-сходные иммунные нарушения (БТШ-зависимая гипореактивность иммунной системы) при длительном воздействии на организм химических загрязнителей и затяжном течении язвенной болезни желудка; **установлен** перекрестный защитный эффект от родственных штаммов патогенных микроорганизмов при применении модифицированных пучком электронов вирусов гриппа (H3N2) и парагриппа (вируса Сендай); **установлено**, что модифицированные БТШ70 и бактериальный ЛПС значительно повышают выживаемость экспериментальных животных после летального общего гамма-облучения, препятствуют развитию лейкопении и снижению массы селезенки после сублетальных радиационных воздействий; **доказано**, что содержащий эндогенные БТШ70 продукт лазерной активации дрожжевой культуры повышает выживаемость, препятствует развитию метаболических нарушений, восстанавливает активность клеточного звена иммунитета и подавляет избыточную активацию перекисных процессов при сублетальном общем гамма-облучении у мышей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о роли клеточного стресса и системного воспаления в развитии экстремальных

состояний при воздействии биопатогенов, токсических веществ, ионизирующей радиации и разработку методов перекрестной защиты и адаптации организма в экстремальных условиях; **изложено** патофизиологическое обоснование применения экзогенных и мобилизации эндогенных белков клеточного стресса – БТШ70 и нетоксичных производных бактериальных ЛПС для блокады патологических реакций клеточного стресса и его системных проявлений при экстремальных воздействиях; **изучена** взаимосвязь развития гипореактивности иммунной системы при различных экстремальных воздействиях с гиперэкспрессией тормозных рецепторов лимфоцитов и обоснована возможность использования блокаторов этих рецепторов для восстановления реактивности иммунной системы, в частности БТШ70 и его производных; **раскрыты** молекулярные и клеточные механизмы защитного действия БТШ70 и продуктов его химической модификации при действии биопатогенов, факторов абиотического стресса, экстремальных физических нагрузках, глубоководных погружениях, массивной кровопотере и травматическом токсикозе; **заложены научные основы** для разработки новых БТШ70-зависимых стратегии индукции кросс-толерантности к различным экстремальным воздействиям; **выявлены** механизмы повышения эффективности вакцинации при лазерном облучении кожи в зоне введения вакцины и модификации вирусов пучком электронов; **доказаны** теоретические положения о целесообразности назначения заместительной терапии на основе экзогенных БТШ70 в фазу гипореактивности и анергии клеточного стресса при длительном воздействии на организм химических загрязнителей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для **практики** подтверждается тем, что:

разработана новая технология получения адъювантов вакцин на основе использования лазеров для индукции выхода БТШ70 из клеток кожи во внеклеточный матрикс с последующим введением вакцины в зону облучения.

БТШ70 активирует антигенпредставляющие дендритные клетки кожи, которые запускают целевой противовирусный ответ при вакцинации, что повышает иммуногенность вакцин и позволит на 1-2 порядка снизить дозу вакцины, необходимую для осуществления эффективной вакцинации; **получены** средства перекрестной защиты от родственных штаммов микроорганизмов на основе модификации вирусов пучком электронов, что с большой вероятностью сэкономит средства на создание новых вакцин, необходимых из-за мутаций этих микроорганизмов; **разработаны новые блокаторы** «тормозных» PD-1 и Tim-3 рецепторов лимфоцитов – рекомбинантные БТШ70 и гибридные белки на основе БТШ70 и Fc-фрагмента IgG человека, которые могут быть использованы для **восстановления реактивности** иммунной системы при БТШ-зависимых патологических процессах с повышенной экспрессией этих рецепторов; **предложено** использование БТШ70 и его производных для повышения работоспособности и препятствия развитию поражений мышц при экстремальных истощающих физических нагрузках, а также для **перекрестной защиты** от пульмонотоксикантов, травматического токсикоза, радиационных поражений, повышения устойчивости к массивной кровопотере, предотвращения развития геморрагического шока, декомпрессионной болезни при глубоководных погружениях, предотвращения развития иммунных и метаболических нарушений при длительных экотоксических воздействиях; **разработана оригинальная технология** получения масляного экстракта хмеля и установлена связь его защитного эффекта при экотоксических воздействиях с восстановлением функций рецепторов врожденного иммунитета; **разработаны** активационные пробы с бактериальным ЛПС, которые могут быть использованы для выбора адекватных путей коррекции иммунных нарушений в зависимости от фазы экотоксических воздействий: в 1-й фазе – использование нетоксичных производных ЛПС для подавления избыточной активации рецептора TLR4, во второй фазе – экзогенного БТШ70 и его индукторов с целью

восстановления активности иммунной системы. При этом отрицательные результаты активационных проб являются основой для назначения заместительной терапии – стресс-ксенобиотерапии;

Оценка достоверности результатов выявила:

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством животных в экспериментальных группах, использованием моделей, широко известных в экспериментальных исследованиях, современных методов исследования на сертифицированном высокотехнологическом оборудовании, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов. Исследование включает оценку защитного действия продуктов лазерной активации дрожжевой культуры, радиомодифицированных бактериальных ЛПС, экзогенных БТШ70 и их индукторов на моделях радиационных, химических поражений и действия биопатогенов у мышей, а также влияния БТШ на устойчивость к массивной кровопотере, работоспособность и развитие поражений мышц при экстремальных физических нагрузках, эффективность защиты от травматического токсикоза и развития декомпрессионной болезни при барокамерных «погружениях». Эффективность применения БТШ70 и их индукторов для восстановления функций иммунной системы определяли также у работников нефтеперерабатывающего предприятия. Размеры выборки исследуемых групп и групп контроля в клинической части работы были достаточны для получения достоверных результатов. Полученные автором результаты качественно и количественно соответствуют результатам, представленным в независимых источниках по данной тематике.

Личный вклад соискателя состоит в выработке концепции и планировании экспериментов, проведении комплекса клинико-лабораторных и эндоскопических исследований у больных, проведении экспериментальных и клинических исследований, статистической обработке полученных результатов, их анализе и интерпретации, подготовке публикаций и апробации результатов на российских и международных конференциях.

На заседании 04 февраля 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Оникиенко С.Б. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 15 докторов наук (7 д.м.н. и 8 д.б.н.) по специальности 14.03.03. – патологическая физиология, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали

За – 22, против – 1, недействительных бюллетеней – 3

Председатель диссертационного совета

Чл.-корр. РАН, д.б.н.



Handwritten signature of O.V. Shamova

Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д.м.н.

Handwritten signature of E.P. Kiselyeva

Киселева Е.П.

04 февраля 2020 г.