

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 350.002.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЧЕЛОВЕКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 08.10.2021 г. № 26
о присуждении Бибикову Дмитрию Николаевичу, гражданину РФ, ученой
степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка новых методических приемов
культивирования, концентрирования, лиофилизации и методов оценки качества
вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ» по специальностям
03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 03.02.03 –
микробиология принята к защите 10.06.2021 г., протокол № 14
диссертационным советом Д 350.002.01, созданным на базе Федерального
бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной
микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации,
142279 Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А»,
д. 24, приказ о создании № 714/нк от 02.11.2012 г.

Соискатель Бибиков Дмитрий Николаевич 1980 г. рождения, в 2007 г.
окончил Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Российский государственный открытый
технический университет путей сообщения» Федерального агентства
железнодорожного транспорта с присуждением квалификации «инженер» по
специальности «Вычислительные машины, комплексы, системы и сети»; в
2016 г. прошел профессиональную переподготовку по специальности
«Бактериология. Основы безопасной работы с патогенными биологическими
агентами (ПБА) I-II групп». Работает научным сотрудником отдела

экспериментальных фармацевтических форм в Федеральном казенном учреждении здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Диссертация выполнена в отделе экспериментальных фармацевтических форм и в лаборатории холерных вакцин отдела профилактических препаратов Федерального казенного учреждения здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научные руководители:

доктор биологических наук (специальность 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), профессор Комиссаров Александр Владимирович, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, отдел экспериментальных фармацевтических форм, главный научный сотрудник,

кандидат биологических наук (специальность 03.02.03 – микробиология) Волох Оксана Александровна, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, отдел профилактических препаратов, заведующая отделом.

Официальные оппоненты:

Неминущая Лариса Анатольевна, доктор биологических наук (специальность 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», отдел обеспечения качества лекарственных средств для ветеринарии и животноводства, ведущий научный сотрудник,

Саяпина Лидия Васильевна, доктор медицинских наук (специальность 03.02.03 – микробиология), старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, главный эксперт

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека, г. Ставрополь, в своем положительном заключении, подписанном Тюменцевой Ириной Степановной, доктором медицинских наук, профессором, научно-производственная лаборатория препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций, главный научный сотрудник, указала, что диссертационная работа Бибикова Дмитрия Николаевича «Разработка новых методических приемов культивирования, концентрирования, лиофилизации и методов оценки качества вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ» является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно-обоснованные технологические решения, связанные с разработкой биотехнологии производства живой туляреминой вакцины – единственного в России препарата для специфической профилактики туляремии, который включен в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. По актуальности выбранной темы, объему и методическому уровню проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов данная диссертация и автореферат соответствуют требованиям ВАК РФ «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Дмитрий Николаевич Бибиков заслуживает присуждения ученой

степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), 03.02.03 – микробиология.

Соискатель имеет **21** опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано **15** работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано **8** работ и **1 патент РФ**. Общий объем работ – 5,3 п. л.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Комиссаров, А.В.** Концентрирование микроорганизмов (обзор) / А.В. Комиссаров, **Д.Н. Бибиков**, О.А. Волох, А.К. Никифоров // Биофармацевтический журнал. – 2017. – Том 9. – № 4. – С. 3-6. РИНЦ ИФ=0,363

2. **Комиссаров, А.В.** Лиофилизация живых вакцин (обзор) / А.В. Комиссаров, **Д.Н. Бибиков**, О.А. Волох, С.А. Бадарин, Н.В. Синецына, Н.И. Костылева, В.Г. Германчук, А.К. Никифоров // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Том 12. – № 2. – С. 56-74. РИНЦ ИФ=0,363

3. **Волох, О.А.** Электрооптический анализ жизнеспособности клеток вакцинного штамма туляремийного микроба / О.А. Волох, С.В. Борисова, **Д.Н. Бибиков**, Е.М. Кузнецова, Ю.И. Самохвалова, Н.Г. Авдеева, А.В. Комиссаров, А.К. Никифоров // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – Вып 3. – С. 5055. РИНЦ ИФ=0,408

4. **Бибиков, Д.Н.** Лиофилизация микробов туляремийного вакцинного штамма 15 НИИЭГ / **Д.Н. Бибиков**, А.В. Комиссаров, О.А. Волох, Е.М. Кузнецова, С.А. Бадарин, Н.Г. Авдеева, Ю.И. Самохвалова, А.К. Никифоров // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Том 12. – № 6. – С. 15-23. РИНЦ ИФ=0,363

5. **Волох, О.А.** Совершенствование технологии получения живой туляремийной вакцины / О.А. Волох, А.В. Комиссаров, С.А. Еремин, М.В. Антонычева, О.А. Лобовикова, Н.Г. Авдеева, Н.И. Вахрушина, Н.П. Миронова, **Д.Н. Бибиков**, А.К. Никифоров // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – Вып 3. – С. 81-84. РИНЦ ИФ=0,408

6. **Бибиков, Д.Н.** Экспериментальная оценка методов концентрирования биомассы *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ с целью использования в производстве живой туляремийной вакцины / **Д.Н. Бибиков**, О.А. Волох, А.В. Комиссаров, Ю.И. Самохвалова, Н.Г. Авдеева, А.К. Никифоров // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 2(19). – С. 130-133. РИНЦ ИФ=0,341

7. **Волох, О.А.** Методы и технологии культивирования туляремийного микроба / О.А. Волох, А.В. Комиссаров, **Д.Н. Бибиков**, К.И. Холматов, Н.Г. Авдеева, А.К. Никифоров // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова. – 2017. – Том 13. – № 2(19). – С. 65-70. РИНЦ ИФ=0,447

8. **Волох О.А.** Жидкая питательная среда для глубинного культивирования туляремийного микроба / О.А. Волох, М.В. Антонычева, Н.Г. Авдеева, Е.М. Кузнецова, К.И. Холматов, **Д.Н. Бибиков**, А.К. Никифоров // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. – Вып 2. – С. 81-83. РИНЦ ИФ=0,408

9. **Патент на изобретение РФ № 2716505.** Способ получения лиофилизата вакцины туляремийной живой / **Д.Н. Бибиков**, А.В. Комиссаров, О.А. Волох, Е.М. Кузнецова, А.К. Никифоров. Заявитель и патентообладатель ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб». Опубл. 12.03.2020. Бюл. № 8.

На диссертацию и автореферат поступило **6** положительных отзывов без замечаний от: **(1)** д-ра биол. наук **Ларионовой Ольги Сергеевны**, зав. кафедрой «Микробиология, биотехнология и химия» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», г. Саратов; **(2)** д-ра биол. наук **Дыкмана Льва Абрамовича**, ведущего научного сотрудника ФГБУН «Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук», г. Саратов; **(3)** д-ра биол. наук, профессора **Волкова Михаила Юрьевича**, профессора кафедры иммунологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина», г. Москва; **(4)** д-ра биол. наук **Алексея Анатольевича Воробьева**, ведущего научного сотрудника научно-исследовательского отдела, и канд. биол. наук **Фоменкова Олега Олеговича**, начальника научно-исследовательского отдела НИЦ (войсковая часть 23527) 48 ЦНИИ Минобороны России, г. Киров; **(5)** канд. мед. наук **Барковой Ирины Анатольевны**, старшего научного сотрудника лаборатории оперативной диагностики бактериальных и вирусных инфекций ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», г. Волгоград; **(6)** канд. мед. наук **Куликаловой Елены Станиславовны**, заведующей отделом эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский

ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», г. Иркутск.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор биологических наук **Неминущая Лариса Анатольевна** является признанным специалистом в сфере биотехнологических процессов производства лекарственных препаратов и методов исследования их качества, имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Бибикова Д.Н. (**Вет. Кормлен.** 2021. № 1. С. 27-30; 2021. № 1. С. 35-37; 2020. № 3. С. 15-16; 2019. № 5. С. 12-14; 2019. № 5. С. 14-16; **Int. J. Res. Pharm. Sc.** 2020. V. 11. N 2. P. 1674-1678. **Рос. Сельскохоз. Наука.** 2018. № 1. С. 56-59; **Вестн. Технол. Универ.** 2017. Т. 20. № 18. С. 165-170; 2017. Т. 20. № 4. С. 123-126; **Ветеринария.** 2016. № 12. С. 49-51; **Вестн. Рос. Сельскохоз. Науки.** 2016. № 5. С. 6-8; 2016. № 6. С. 8-11);

доктор медицинских наук **Саяпина Лидия Васильевна** является специалистом в области микробиологии и биотехнологии лекарственных препаратов против особо опасных инфекций и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Бибикова Д.Н. (**Пробл. Особо Опасн. Инф.** 2020. № 2. С. 91-97; 2019. № 3. С. 87-93; 2016. № 2. С. 107-110; **Vaccines.** 2019. V. 7. N 2. P. 36; **Иммунол.** 2018. Т. 39. № 5-6. С. 299-304; **PLoS Neglect. Tropic. Dis.** 2018. V. 12. N 6. P. e0006511; **Инф. Иммунол.** 2017. № S. С. 963; **Биопреп. Проф. Диагност. Леч.** 2018. Т. 18. № 1 (65). С. 42-49; 2017. Т. 17. № 1 (61). С. 41-47; **Meth. Mol. Biol. (Clifton, N.J.).** 2016. V. 1403. P. 487498).

Назначение ведущей организации обосновано широкой известностью ее достижений в области микробиологии возбудителей особо опасных инфекций и разработки биотехнологических процессов производства иммунобиологических лекарственных препаратов, наличием публикаций в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Бибикова Д.Н. (**Пробл. Особо Опасн. Инф.** 2018. № 1. С. 36-49; 2018. № 3. С. 46-49; 2018. № 4. С. 54-57; **Инф. Иммунол.** 2018. Т. 8. № 1. С. 85-90; 2017. № S. С. 229; 2017. Т. 7. № 2. С. 203-208; 2016. Т. 5. № 1. С. 87-92, Патент RU 2680697C1, 25.02.2019; Патент RU

2708029С1, 03.12.2019; Патент RU 2626568С, 28.07.2017), а также наличием ученых, являющихся безусловными специалистами по теме диссертации Бибикова Д.Н.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан комплекс биотехнологических решений, направленных на применение современных методических приемов культивирования, концентрирования, лиофилизации клеток вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ для производства живой сухой туляремийной вакцины;

предложен новый качественный и количественный состав жидкой питательной среды на основе гидролизата фибрина для глубинного аппаратного культивирования клеток вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ, а также технологические параметры реализации данного процесса, дающие возможность обеспечивать увеличение биомассы в 17-24 раза, по сравнению с содержанием туляремийного микроба в начале выращивания;

доказана перспективность применения электрооптического метода для определения показателя «жизнеспособность» бактерий вакцинного штамма туляремийного микроба, а также иммунохимических и молекулярно-генетических методов контроля для определения показателя «подлинность»;

введены новые принципы организации биотехнологических процессов производства живой сухой туляремийной вакцины, основанные на использовании разработанных процедур культивирования, концентрирования и лиофилизации клеток вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: биотехнологических (культивирование бактерий), микробиологических (определение морфологии туляремийного микроба световой и атомно-силовой микроскопией, оценка физиологического состояния бактерий штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ электрооптическим способом анализа), иммунохимических (исследование свойств туляремийного микроба с

применением реакции непрямой гемагглютинации, иммунохроматографического анализа, иммуноблоттинга, иммуноферментного анализа и дот-иммуноанализа), молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция);

доказана необходимость использования в процессе производства живой туляремийной вакцины новых биотехнологических процедур (концентрирование клеточной массы вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ методом тангенциальной микрофльтрации) и контроля качества физиологического состояния микробной популяции туляремийного микроба электрооптическим методом с целью увеличения стабильности технологии приготовления названного иммунобиологического лекарственного препарата;

изложены положения, создающие теоретическую основу для исследований в области развития технологических процессов приготовления живых бактериальных вакцин, включающие в себя применение при глубинном культивировании микроорганизмов процесса концентрирования бактериальной суспензии тангенциальной микрофльтрацией и лиофилизацию во флаконах;

изучены питательные потребности туляремийного микроба, позволяющие заключить, что для полноценного развития *F. tularensis* необходима достаточно сложная по качественно-количественному составу питательная среда, в состав которой должны входить аминокислоты, белки, пептоны, глюкоза, ряд минеральных солей, субстанции крови и витамин В1 и В3.

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

разработаны и внедрены в практику лабораторного производства:

состав жидкой питательной среды и технологические параметры глубинного аппаратного культивирования штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ, методические приемы концентрирования туляремийного микроба тангенциальной микрофльтрацией (Методические рекомендации «Концентрирование туляремийного микроба методом тангенциальной фильтрации», одобренные Учёным советом РосНИПЧИ «Микроб» (протокол

№ 1 от 07.03.2017) и утверждённые директором института 07.03.2017) - учрежденческий уровень внедрения;

состав среды высушивания и технологические характеристики лиофилизации бактерий вакцинного штамма туляремийного микроба во флаконах (Методические рекомендации «Лиофилизация живой туляремийной вакцины», одобренные Учёным советом РосНИПЧИ «Микроб» (протокол № 3 от 27.04.2018) и утверждённые директором института 28.04.2018) - учрежденческий уровень внедрения;

параметры проведения процедуры электрооптического мониторинга жизнеспособности вакцинного штамма туляремийного микроба (Методические рекомендации «Электрооптический мониторинг жизнеспособности вакцинного штамма туляремийного микроба», одобренные Учёным советом РосНИПЧИ «Микроб» (протокол № 3 от 05.11.2020) и утвержденные директором института 05.11.2020) - учрежденческий уровень внедрения;

предложенные решения нашли свое отражение в лабораторном регламенте на производство «Вакцина туляремийная живая сухая, лиофилизат для приготовления суспензии для внутрикожного введения и накожного скарификационного нанесения», утвержденном директором ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» 17.01.2019 - учрежденческий уровень внедрения.

по экспериментально обоснованным биотехнологическим процедурам, изложенным в регламенте, произведены 3 лабораторные серии живой туляремийной вакцины, полностью соответствующие требованиям нормативных документов, что позволяет перейти к этапу доклинических исследований;

по направлению подготовки 19.04.01 «Биотехнология» материалы для учебной программы «Методы исследования в биотехнологии» на кафедре «Микробиология, биотехнология и химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова (Справка о внедрении основных научных результатов диссертации от 15.01.2021) - межучрежденческий уровень внедрения;

определен алгоритм использования молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция) и иммунохимических (дот-иммуноанализ с белком А, конъюгированным с золотыми наночастицами) методов для определения показателя «подлинность» в образцах лабораторных серий живой туляремийной вакцины и на стадиях ее получения;

создана лабораторная технологическая линия по выпуску вакцины туляремийной живой сухой;

представлены рекомендации по внедрению результатов исследований в практику промышленного производства живой сухой туляремийной вакцины.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты измерений получены на оборудовании, прошедшем метрологическую поверку и калибровку, воспроизводимость результатов проверена в различных условиях с необходимым количеством повторов;

идея диссертационного исследования о разработке и совершенствовании биотехнологических этапов получения живой туляремийной вакцины опирается на анализ имеющихся в научной литературе экспериментальных и теоретических данных, обобщении опыта ведущих исследовательских групп по изучению и применению различных биотехнологических приемов в производстве препаратов биологической природы;

установлена корреляция полученных автором результатов с опубликованными ранее в научной литературе данными других авторов в части разработки биотехнологических приемов концентрирования биомассы *F. tularensis* 15 НИИЭГ методом тангенциальной микрофльтрации;

использованы современные методы обработки информации в рамках обработки и визуализации данных, в частности программа Microsoft Office Excel 2010.

Личный вклад соискателя состоит в:

в определении цели и задач работы, непосредственном участии в нахождении эффективных решений поставленных задач, постановке экспериментов и интерпретации результатов, оформлении научных статей, патента на изобретение, разработке нормативных и методических документов.

На заседании 08.10.2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Бибикову Д.Н. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 9 докторов наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 9 докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 19, против 0, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета
профессор, д.м.н., академик РАН



(Дятлов Иван Алексеевич)

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.б.н.

(Фурсова Надежда Константиновна)

Дата оформления Заключения – 08.10.2021 г.

Печать организации, на базе которой создан диссертационный совет.