

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

комиссии диссертационного совета 64.1.002.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по докторской диссертации Бочкаревой Светланы Сергеевны на тему: «Конструирование препаратов бактериофагов и клинико-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», выполненной в Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология

**Соответствие соискателя ученой степени требованиям, необходимым для допуска к защите.** Бочкарева С.С. соответствует требованиям, изложенным в п. 3 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.: имеет степень кандидата биологических наук, подтвержденную дипломом ДКН № 171917, выполнила диссертационную работу на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, давнего положительное заключение по данной диссертации.

**Соответствие диссертации специальности, по которой совету предоставлено право защиты.** Диссертация Бочкаревой С.С. выполнена при консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Караулова Александра Викторовича (специальность 3.2.7 Аллергология и иммунология) и доктора медицинских наук Ершовой Ольги Николаевны (специальность 3.2.2 Эпидемиология), на современном научно-методическом уровне с использованием микробиологических, биоинформатических, иммунологических и статистических методов исследования. Члены комиссии считают, что диссертация Бочкаревой С.С. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, отрасли науки «Биологические науки», паспорту специальности 1.5.6. Биотехнология по пунктам 1 – «генетические, селекционные и иммунологические исследования в прикладной микробиологии», 3 – «изучение и разработка технологических режимов выращивания микроорганизмов-продуцентов, создание эффективных композиций биопрепаратов и разработка способов их применения», 4 – «изучение и разработка процессов и аппаратов микробиологического синтеза, разработка теории моделирования, оптимизации и масштабирования процессов и аппаратов микробиологического синтеза», 8 – «разработка научно-методических основ для применения стандартных биосистем на молекулярном, клеточном, тканевом и

организменных уровнях в научных исследованиях, контроле качества и оценки безопасности использования пищевых, медицинских, ветеринарных и парфюмерно-косметических биопрепаратов».

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором. Выполнение требований к публикации основных научных результатов диссертации.** По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в то числе 12 статей в журналах, входящих в базы данных международных индексов научного цитирования WoS, Scopus и в российских журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 методические указания, 1 коллективная монография, 1 патент на изобретение, что является вполне достаточным для проведения защиты.

Автор самостоятельно разработала концепцию исследования, определила алгоритмы и методологию выполнения работы, обобщила литературные данные по проблеме, провела экспериментальные и аналитические исследования. Автор принимала непосредственное участие в разработке лекарственных форм бактериофагов и их изучении, в подборе фагового коктейля для лечения 160 больных, разработке иммуноферментных тест-систем, изучении гуморального и клеточного иммунитета больных на фоне фаготерапии. Автором непосредственно разработана документация для проведения инициативного научного исследования (Протокол инициативного научного исследования, Индивидуальная регистрационная карта, Информация для пациента и Форма информированного согласия), утвержденная Этическим комитетом. Автором лично проведены анализ полученных результатов с применением статистических методов исследования, подготовка основных публикаций и докладов по выполненной работе на научно-практических мероприятиях, разработка концепции персонализированной фаготерапии пациентов, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Отдельные этапы экспериментальных исследований выполнены совместно с сотрудниками ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора.

Присвоения авторства чужого научного труда (плагиата), результатом которого может быть нарушение авторско-правового и патентного законодательства, в данной диссертации не обнаружено.

Диссертационная работа изложена в виде рукописи на 347 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: оглавление, введение, 6 глав, содержащих анализ мирового опыта по проблеме исследования и экспериментальные разделы, заключения, выводов и списка литературы, включающего 239 источников, в том числе 50 отечественных и 189 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 69 таблицами и 71 рисунком.

**Актуальность** выбранной темы определяется тем, что широкое распространение антибиотикорезистентности у бактерий угрожает современному здравоохранению. Всемирная организация здравоохранения назвала проблему устойчивости к антимикробным препаратам одной из основных, стоящих перед человечеством, глобальных угроз здоровью

населения. Устойчивость бактерий к антибиотикам приводит к снижению эффективности методов лечения бактериальных заболеваний и увеличению смертности.

Наиболее остро проблема антибиотикорезистентности стоит для лечения ИСМП в медицинских организациях различного профиля. К высокому риску инфицирования относятся отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ожоговые, онкологические, травматологические, урологические отделения, а также учреждения материнства и детства. Риск возникновения периодических вспышек ИСМП у больных в критическом состоянии, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких в ОРИТ, особенно высок. Антибиотикотерапия против штаммов ИСМП, отличающихся множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), зачастую является неэффективной, что значительно ухудшает течение основного заболевания.

Одним из вариантов решения проблемы антибиотикорезистентности может стать фаготерапия. При проведении фаготерапии у таких больных для достижения максимального эффекта необходим индивидуализированный подбор бактериофагов с учетом, с одной стороны, быстрого изменения штаммов-возбудителей, вызывающих непрерывно рецидивирующую инфекцию у данной категории пациентов и зачастую обладающих МЛУ, а с другой стороны - возможного формирования антифагового иммунитета при повторных курсах фаготерапии с использованием бактериофагов, характеризующихся сходными антигенными детерминантами.

**Цель работы** – разработка технологии производства и рационального алгоритма подбора бактериофагов в составе фагового коктейля для эффективной фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с обязательной оценкой иммунного ответа на бактериофаги у данной категории больных.

**Научная новизна** полученных результатов заключается в том, что впервые получены индивидуальные фармакокинетические и иммунологические характеристики бактериофагов: KpV15, KpV811, PA5, PA10, AM24, AP22, SCH1 и SCH111. Были разработаны универсальные составы лекарственных форм на основе коктейля бактериофагов для различных путей введения, включающие необходимый набор вспомогательных компонентов, и технология их пилотного производства.

Проведены доклинические исследования по оценке острой и хронической токсичности раствора с коктейлем бактериофагов KpV15, KpV811, PA5, PA10, AM24, AP22, SCH1 и SCH111. Изучена фармакокинетика бактериофагов, а также терапевтическая эффективность разработанных препаратов на примере клебсиеллёзного бактериофага KpV15.

Впервые сконструированы и клинически апробированы иммуноферментные тест-системы для определения IgG-антител к изучаемым бактериофагам. Изучены параметры гуморального и клеточного иммунитета больных на фоне фаготерапии; исследованы уровни

IgG-антител к изучаемым бактериофагам и оценено их влияние на эффективность фаготерапии.

Показана высокая микробиологическая эффективность использования разработанного алгоритма персонализированного подбора бактериофагов для лечения пациентов, страдающих ИСМП, на четырех клинических базах, которая составила 89 %.

На основании анализа поступившей работы комиссия пришла к заключению о возможности защиты докторской диссертации Бочкаревой Светланы Сергеевны на тему: «Конструирование препаратов бактериофагов и клинико-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» в диссертационном совете 64.1.002.01 при ФБУН ГНЦ ПМБ.

Члены комиссии:

доктор биол. наук Фирстова Виктория Валерьевна (председатель)

(подпись)

доктор биол. наук Коломбет Любовь Васильевна

(подпись)

доктор мед. наук Мокриевич Александр Николаевич

(подпись)

Председатель диссертационного совета  
64.1.002.01 академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Дятлов И.А.

Ученый секретарь диссертационного  
совета 64.1.002.01, канд. биол. наук

Фурсова Н.К.

