

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

комиссии диссертационного совета 64.1.002.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Гончаровой Юлии Олеговны на тему «Аллельный полиморфизм факторов патогенности сибиреязвенного микроба», выполненной в лаборатории микробиологии сибирской язвы Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология

Соответствие соискателя ученой степени требованиям, необходимым для допуска к защите. Гончарова Ю.О. соответствует требованиям, изложенным в п. 3 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.: имеет высшее образование, подтвержденное дипломом Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (магистратура) по направлению «Биология», выполнила диссертационную работу на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (ФБУН ГНЦ ПМБ), давшего положительное заключение по данной диссертации; сдала кандидатские экзамены, что подтверждает предоставленный диплом об окончании аспирантуры ФБУН ГНЦ ПМБ.

Соответствие диссертации специальности, по которой совету предоставлено право защиты. Диссертация Гончаровой Ю.О. выполнена под руководством кандидата биологических наук Тимофеева Виталия Сергеевича (специальность 1.5.11. Микробиология) на современном научно-методическом уровне с использованием молекулярно-биологических, микробиологических, биологических, генетических, биоинформатических и статистических методов исследования. Члены комиссии считают, что диссертация Гончаровой Ю.О. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, отрасли науки «Биологические науки», паспорту специальности 1.5.11. Микробиология по пунктам 1 «Проблемы эволюции микроорганизмов, установление их филогенетического положения», 3 «Морфология, физиология, биохимия и генетика микроорганизмов», 4 «Исследование микроорганизмов на популяционном уровне».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором. Выполнение требований к публикации основных научных результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, 2 статьи в прочих изданиях и 6 тезисов в материалах международных и Всероссийских научных конференций, что является вполне достаточным для проведения защиты.

Личное участие автора заключалось в анализе литературных данных, планировании экспериментов, в выполнении молекулярно-биологических и биоинформатических экспериментов, анализе полученных результатов, в подготовке материалов для публикаций, в представлении устных и стендовых докладов на конференциях. Отдельные параграфы работы выполнены совместно с сотрудниками лаборатории микробиологии сибирской язвы и отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ. На защиту вынесены только те положения и результаты экспериментов, в получении которых роль автора была определяющей.

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

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, результатов исследования с их обсуждением, заключения, выводов, списка литературы, включающего 14 работ отечественных и 180 работ зарубежных авторов, а также трех приложений. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 21 таблицей.

Актуальность выбранной темы исследования обусловлена тем, что сибирская язва является особо опасной карантинной зоонозной инфекцией, острым и часто смертельным заболеванием травоядных животных и приматов. Этиологическим агентом сибирской язвы является *Bacillus anthracis* – спорообразующая грамположительная бактерия, относящаяся ко II группе патогенности. *B. anthracis* является патогенным членом группы *Bacillus cereus* sensu lato или *Bacillus cereus* complex, куда входят девять близкородственных видов бацилл. Систематика группы *B. cereus* давно является источником дискуссий, поскольку для данных видов характерна удивительно высокая степень сходства на генетическом уровне, несмотря на различную вирулентность и другие фенотипические признаки. Главное отличие возбудителя сибирской язвы от близкородственных видов заключается в наличии двух плазмид вирулентности: pXO1 и pXO2, обуславливающих патогенность. Факторами патогенности сибиреязвенного микроба главным образом являются трехкомпонентный токсин и капсула. На плазмиде pXO1 локализованы гены *pagA*, *lef* и *capA*, кодирующие

субъединицы сибирязвенного токсина, и ген *atxA*, кодирующий главный регулятор транскрипции *B. anthracis*. На плазмиде pXO2 локализован оперон *capBCADE*, кодирующий ферменты синтеза поли- γ -D-глутаминовой капсулы *B. anthracis*, и гены регуляторных белков *acrA* и *acrB*.

Как и в любых генетических структурах, в генах факторов патогенности могут накапливаться мутации, что может привести к выделению из глобальной популяции отдельных штаммов и групп штаммов, обладающих разными аллелями этих генов. Поскольку факторы патогенности опосредуют взаимодействие микроорганизма с хозяином, разные их аллели могут обеспечивать такое взаимодействие с разной эффективностью, что может выражаться в большей или меньшей вирулентности. Эти соображения легли в основу работ по изучению аллельного полиморфизма факторов патогенности ряда микроорганизмов и метода генотипирования, основанного на анализе нуклеотидных последовательностей генов вирулентности, получившего название MVLST (Multi Virulence Locus Sequence Typing). Полученные данные используются для изучения внутривидовой филогенетической структуры различных видов бактерий, сравнительной вирулентности штаммов-носителей того или иного сиквенс-типа, и для попыток связать сиквенс-тип с географическим происхождением штамма. Однако для сибирязвенного микроба подобные работы до настоящего времени не проводились. Для части белков факторов патогенности *B. anthracis* описана доменная структура, а также роль доменов и некоторых аминокислот в функциональной активности белка. Полиморфизм нуклеотидных последовательностей генов вирулентности и аминокислотных последовательностей соответствующих белков в глобальной популяции *B. anthracis* остается малоизученным. Были опубликованы отдельные работы, в которых оценивался аллельный полиморфизм некоторых генов *B. anthracis* на основе немногочисленной выборки штаммов без детального анализа филогенетической и филогеографической значимости полученных результатов.

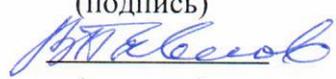
Цель работы – изучение аллельного полиморфизма генов факторов патогенности *B. anthracis* и корреляции последовательностей этих генов с другими генетическими и фенотипическими признаками.

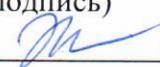
Научная новизна полученных результатов заключается в том, что в работе впервые использован метод MVLST для генотипирования сибирязвенного микроба и показано, что одновременный анализ результатов MVLST и других методов генотипирования позволяет выявить комбинации генетических маркеров, указывающих на вероятное географическое происхождение штамма *B. anthracis*. Впервые получены данные, позволяющие связать MVLST-профиль штамма *B. anthracis* с его вирулентностью для лабораторных грызунов.

На основании анализа поступившей работы комиссия пришла к заключению о возможности защиты кандидатской диссертации Гончаровой Юлии Олеговны на тему: «Аллельный полиморфизм факторов патогенности сибирезвездного микроба» в диссертационном совете 64.1.002.01 при ФБУН ГНЦ ПМБ.

Члены комиссии:

доктор мед. наук Дентовская Светлана Владимировна (председатель) 
(подпись)

доктор биол. наук Павлов Виталий Михайлович 
(подпись)

доктор биол. наук, доцент Хохлова Ольга Евгеньевна 
(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.

