



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
вирусологии и микробиологии»
(ФГБНУ ФИЦВиМ)

601125, Россия, Владимирская область, Петушинский район, п. Вольгинский,
ул. Академика Бакулова, стр.1
Тел./факс: (4922) 37-92-51; 37-92-61,
e-mail: info@vniivvim.ru; www.vniivvim.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шишкиной Лидии Александровна на тему: «Влияние полиморфизма капсульного антигена *Yersinia pestis* на иммунодиагностику и вакцинопрофилактику чумы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Капсульный антиген (Фракция 1, F1) считается одним из наиболее важных иммунодоминантных полипептидов чумного микроба, высокая вирулентность и выраженный полиморфизм штаммов которого представляют огромный интерес для микробиологов в качестве уникальной модели для изучения тонких механизмов микроэволюции патогенных бактерий. Несмотря на более, чем полувековую историю изучения этого антигена отечественными и зарубежными учеными, появление и активное применение геномных и постгеномных технологий, включая компьютерное моделирование, открыло новые перспективы в исследовании генетического и структурно-функционального полиморфизма F1. В первую очередь, это важно с точки зрения потребности Роспотребнадзора в дальнейшем совершенствовании средств специфической профилактики и диагностики особо опасных инфекций, в том числе, основанных на использовании F1. В связи с этим, очевидна актуальность диссертационного исследования, выполненного Лидией Александровной и посвященного получению новых сведений о распространенности и особенностях полиморфизма Фракции 1 у штаммов чумного микроба отдельных подвидов с последующей сравнительной оценкой эффективности их индикации коммерческими иммунодиагностическими препаратами с применением чумных антикапсульных моноклональных антител, направленных к одной изоформе F1. Не менее актуальной и важной следует считать поставленную перед автором задачу по изучению иммуногенности различных изоформ антигена, обладающего выраженной

протективной активностью и рассматриваемого в настоящее время в качестве основного компонента субъединичных, химических и ДНК-вакцин нового поколения как в РФ, так и за рубежом.

Судя по автореферату, полученные диссертантом данные являются совокупностью новых научных результатов и положений, полученных в результате выполнения в рамках диссертационной работы достаточно большого объема исследований.

Научная новизна представленных результатов заключается в выявлении Лидией Александровной новой изоформы белковой молекулы F1 у штаммов Дагестанского высокогорного природного очага чумы - Caf1_{NT3} (A48 V117), а также комплексном изучении свойств двух других типов полипептида, Caf1_{NT2} (S48 F117), типичного для Закавказского высокогорного и Приараксинского низкогорного природных очагов чумы, и Caf1_{NT1} (A48 F117), характерного для представителей подвидов *pestis* и *microti* биоваров *altaica*, *qinghaiensis*, *hissarica*, *talassica* и *ulegeica*. Не менее важными, с теоретической и практической точки зрения, следует считать данные диссертанта о детальной иммунохимической, молекулярно-биологической и структурной характеристике указанных изоформ антигена, а также их сравнительной протективной активности.

Особый приоритет, как для отечественной, так и для мировой науки, связан с полученными автором данными по определению степени популяционной изменчивости антигена F1 у представителей основных внутривидовых филогенетических групп чумного микроба.

Следует отметить также несомненную практическую значимость полученных Лидией Александровной данных. Депонирование расшифрованных в результате полногеномного секвенирования нуклеотидных последовательностей 19 штаммов *Y. pestis* subsp. *microti*, представляющих шесть биоваров: *ulegeica*, *caucasica*, *xilingolensis*, *hissarica*, *talassica*, *altaica* в DDBJ/EMBL/GenBank отражает международный уровень внедрения результатов диссертационного исследования. Федеральному уровню внедрения соответствуют сведения о депонировании автором в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» (п. Оболенск Московской области) штаммов чумного микроба -

продуцентов F1 изоформ Caf1_{NT2} и Caf1_{NT3} (subsp. *microti* bv. *caucasica* C-376pCad⁺ и C-824pCad⁺, соответственно). Несомненно, важными являются экспериментальные данные о возможности детекции штаммов чумного микроба, экспрессирующих биосинтез, по крайней мере, трех разных изоформ F1, коммерческими наборами реагентов для экспресс-диагностики и идентификации возбудителя чумы с определением конкретного лимита детекции. Серьезную перспективу для практической вакцинологии имеют также сведения диссертанта об индукции перекрестного протективного иммунитета в результате иммунизации тремя различными изоформами антигена, что было убедительно продемонстрировано на мышинной модели при экспериментальной чуме. Также автором сформулированы и обоснованы практические рекомендации по совершенствованию методов валидации разрабатываемых тестов для индикации и идентификации чумного микроба, необходимости использования дополнительных диагностических критериев принадлежности штаммов возбудителя чумы к конкретному подвиду с учетом возможного полиморфизма F1, а также состава панели штаммов для оценки напряженности противочумного иммунитета, вызываемого кандидатными субъединичными вакцинами, основанными на применении Caf1 или его отдельных эпитопов.

Автореферат оформлен в традиционном стиле с учетом требований ГОСТ.

Научные результаты изложены хорошим научным стилем с использованием точных научных формулировок. Материал изложен логично, четко, аргументировано. Таблицы отлично структурированы, рисунки информативны и высокого качества.

Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели и выполнены в полном объеме. Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленной цели исследования и отражают основное содержание работы.

Полученные соискателем данные отражены в 12 научных работах, из них - 7 статей опубликованы в международных реферируемых научных журналах и 5 представлены в виде тезисов в материалах профильных российских и международных научных конференций.

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако есть вопрос к соискателю относительно правомерности использования термина «вакцинация» в случае

иммунизации лабораторных животных изоформами Саfl, т.е. антигенами, а не коммерческой или экспериментальной вакциной.

Высокий личный вклад соискателя в получении результатов, изложенных в диссертационной работе, и достоверность представленных результатов не вызывают сомнений.

Исходя из вышеизложенного, по актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и методическому уровню проведенных исследований, рецензируемая диссертация Шишкиной Лидии Александровны «Влияние полиморфизма капсульного антигена *Yersinia pestis* на иммунодиагностику и вакцинопрофилактику чумы» представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.) и требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Зам. директора филиала по НИР
Заведующая лабораторией
молекулярной биологии и
нанобиотехнологий
Саратовского научно-исследовательского
ветеринарного института - филиала Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии»
доктор медицинских наук
профессор

 Федорова Валентина Анатольевна

Тел.: 8 (8452) 20-08-25

e-mail: feodorovav@mail.ru

Подпись Федоровой В.А. заверяю:
ученый секретарь ФГБНУ ФИЦФим,
к.б.н.

 Е.А. Балашова