

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

комиссии диссертационного совета 64.1.002.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Вагайской Анастасии Сергеевны на тему: «Бактериальные тени *Yersinia pestis*», выполненной в отделе подготовки и усовершенствования специалистов Федерального бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.11. – «Микробиология» и 1.5.6 – «Биотехнология»

Соответствие соискателя ученой степени требованиям, необходимым для допуска к защите. Вагайская А.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 высшее образование, подтвержденное дипломом 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 п. Оболенск по профилю - микробиология, выполнила диссертационную работу 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, давшего положительное заключение по данной диссертации; сдала кандидатские экзамены, что подтверждается справкой об обучении 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 Российской Федерации.

Соответствие диссертации специальности, по которой совету предоставлено право защиты. Диссертация Вагайской А.С. выполнена под руководством доктора медицинских наук Дентовской Светланы Владимировны (специальности 1.5.11 – «Микробиология» и 1.5.6 – «Биотехнология») на современном научно-методическом уровне с использованием микробиологических,

молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методов исследования. Члены комиссии считают, что диссертация Вагайской А.С. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертационная работа соответствует отрасли науки «Биологические науки» и паспорту специальности 1.5.11 – «Микробиология» в областях исследований по пунктам 4 – «Строение микробной клетки», 5 – «Физиология и метаболизм микроорганизмов, в том числе физиология и физико-химические параметры роста микроорганизмов», 7 – «Ферменты микроорганизмов», 12 – «Патогенные микроорганизмы, факторы вирулентности и патогенности» и 1.5.6 – «Биотехнология» в областях исследований по пунктам 1 – «Молекулярная биотехнология, генетическая и метаболическая инженерия», 2 – «Генетические, селекционные и иммунологические исследования в прикладной микробиологии, вирусологии и цитологии. Технологии культивирования микроорганизмов-продуцентов, культур тканей и клеток растений и животных», 3 – «Микробная и клеточная биотехнология», 9 – «Медицинские биотехнологии. Создание лекарственных форм, комбинированных препаратов и биологически активных препаратов. Технологии производства вакцин. Средства диагностики вирусных, бактериальных и грибных болезней», 27 – «Создание генетически модифицированных организмов растительного, животного и микробного происхождения (ГМО и ГММ) на основе направленного редактирования геномов и синтетической биологии; биотехнологии клеточных культур. Конструирование ГМ-штаммов микроорганизмов. Трансгенные организмы. Системы оценки безопасности ГМО и ГММ растительного, животного и микробного происхождения».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором. Выполнение требований к публикации основных научных результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 13

научных работы, из них 5 статей в журналах, входящих в базы данных международных индексов научного цитирования Web of Science и Scopus.

Автор самостоятельно провел информационный поиск и анализ литературных источников. Совместно с руководителем принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения диссертационной работы: планировании и выполнении экспериментов, обсуждении полученных результатов, подготовке материалов исследования к публикации. Основные теоретические и практические положения диссертационной работы, результаты исследования докладывались автором на международных и Всероссийских научных конференциях.

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

Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, основную часть, в которой изложены описание материалов и методов исследования, результаты экспериментальных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список используемых источников, включающий в себя 254 источников, в том числе 5 отечественных и 249 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 9 таблицами.

Актуальность выбранной темы определяется тем, что чума - это инфекционное заболевание, унесшее жизни миллионов людей на протяжении всей истории человечества. Из-за летальности и высокой инфекционности возбудитель чумы, *Yersinia pestis*, классифицируется как потенциальный агент биотерроризма. Показатели заболеваемости и смертности от чумы существенно снизились с момента внедрения противомикробных препаратов, но выделение штаммов *Y. pestis* с множественной лекарственной устойчивостью, и опасения возникновения вспышек заболевания, инициированной устойчивыми к антибиотикам штаммами, подчеркивают необходимость разработки вакцин против чумы. в целом ряде лабораторий продолжается разработка чумных вакцин-кандидатов, обеспечивают защиту на животных моделях чумы и в клинических исследованиях, однако до настоящего времени общепризнанная чумная вакцина до сих пор не

лицензирована, так как ни одна из них не показала полного соответствия современным требованиям ВОЗ к "профилю целевого продукта против чумы".

Бактериальные тени (БТ) представляют собой пустые оболочки бактерий, которые содержат большинство антигенных маркеров, обнаруживаемых в активных клетках. Бактериальные тени рассматривают в настоящее время в качестве вакцин-кандидатов, эффективных адъювантов и эффективных механизмов доставки РНК- или ДНК-вакцин. Методика получения БТ была успешно использована на моделях *Vibrio cholerae*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* и *Yersinia enterocolitica* и др., но не была адаптирована к чумному микробу.

Т.о., конструирование бактериальных теней чумного микроба и оценка перспективности использования данной технологии при создании вакцинного препарата для профилактики чумы, является актуальным направлением разработки прототипов инактивированной чумной вакцины.

Цель работы – конструирование и оценка протективной активности бактериальных теней *Y. pestis*.

Научная новизна полученных результатов

Сконструирован набор литических плазмид, несущих различные комбинации гена белка Е бактериофага фХ174 с кассетами литических генов систем «холин-эндолизин» бактериофага λ или чумного диагностического бактериофага Л-413С.

При сравнительной оценке эффективности фаговых литических ферментов сконструированных плазмид на модели кишечной палочки и чумного микроба получены бактериальные тени с различной степенью редукции пептидогликана клеточной стенки. Установлена наименьшая литическая способность белка Е бактериофага фХ174 и максимальная степень деструкции пептидогликана после воздействия холина и эндолизина чумного диагностического бактериофага Л-413С или комбинации белка Е, холина и эндолизина бактериофага Л-413С.


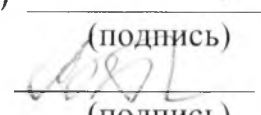
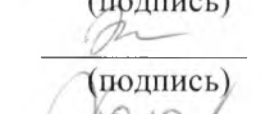
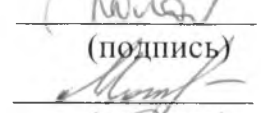
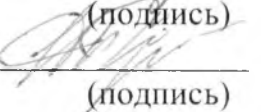
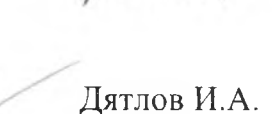
Установлено, что гидролиз пептидогликана в составе бактериальных теней чумного микроба сопровождается достоверным повышением протективной активности препарата в отношении морских свинок, коррелирующее с


значительным повышением уровней IFN-γ в спленоцитах животных, иммунизированных препаратом УК-БТ и особенно ЕУК-БТ.

Показано, что моделирование бубонной чумы у беспородных мышей в условиях УББ 2 лаборатории путем подкожного введения штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ и декстрана железа можно использовать для изучения протективности кандидатных вакцинных препаратов на ранних стадиях разработки.

На основании анализа поступившей работы комиссия пришла к заключению о возможности защиты кандидатской диссертации Вагайской Анастасии Сергеевны на тему: «Бактериальные тени *Yersinia pestis*», в диссертационном совете 64.1.002.01 при ФБУН ГНЦ ПМБ.

Члены комиссии:

доктор вет. наук, проф. Светоч Эдуард Арсеньевич (председатель)	 _____
	(подпись)
доктор биол. наук Павлов Виталий Михайлович	 _____
	(подпись)
доктор биол. наук, доцент Хохлова Ольга Евгеньевна	 _____
	(подпись)
доктор биол. наук Коломбет Любовь Васильевна	 _____
	(подпись)
доктор мед. наук Мокриевич Александр Николаевич	 _____
	(подпись)
доктор тех. наук, с.н.с. Похиленко Виктор Данилович	 _____
	(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.

