

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.004.01 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 ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело _____

решение диссертационного совета от 09 октября 2025 г., протокол № 6.

О присуждении Тюриной Анне Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Основные аспекты разработки экспериментального профилактического препарата на основе холерных бактериофагов» по специальности 1.5.6. – биотехнология принята к защите 04.08.2025 года протокол № 6 диссертационным советом 64.1.004.01 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 (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714/нк «О советах по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 г., приказ № 1040/нк от 13.10.2021 г. част. изм., приказ №214/нк от 12.03.2024 г. част. изм., приказ №894/нк от 25.09.2025 г. част. изм.

Соискатель Тюрина Анна Владимировна, 1988 года рождения. В 2016 году окончила Академию биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» по специальности «Биология» (диплом специалиста 106104 0010958 регистрационный № 3/21 от 27.05.2016 года).

Тюрина Анна Владимировна для завершения диссертационной работы, апробации, получения заключения организации была прикреплена соискателем по специальности 1.5.6. – биотехнология в лабораторию бактериофагов отдела диагностических препаратов Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, выписка из протокола № 5 от 27.04.2024 года.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 441 выдана Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 07.11.2024 года.

С 2016 года и по настоящий момент Тюрина А.В. работает в Федеральном казенном учреждении здравоохранения «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в настоящее время в должности научного сотрудника лаборатории бактериофагов отдела диагностических препаратов.

Диссертация выполнена в лаборатории бактериофагов отдела диагностических препаратов Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель: Гаевская Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук (03.02.03 – микробиология), Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор.

Официальные оппоненты:

Матвеева Ирина Николаевна – доктор биологических наук, профессор (03.00.23 – биотехнология), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, лаборатория молекулярной биологии и вирусологии, заведующая лабораторией;

Жарникова Ирина Викторовна – доктор биологических наук (03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, научно-производственная лаборатория препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» в своем положительном заключении, составленном Шадриним Андреем Михайловичем, кандидатом биологических наук, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального исследовательского центра «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», ведущий научный сотрудник, лаборатория вирусов бактерий указала, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – разработки безопасного, эффективного профилактического препарата на основе холерных бактериофагов для борьбы с антибиотикорезистентными бактериями *V. cholerae*.

Соискатель имеет 20 печатных работ по теме диссертации, в том числе 10 публикаций, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, 1 – в других изданиях, 7 – тезисы конференций, 1 – патент на изобретения, 1 – база данных. Общий объем работ составляет 109 страниц с авторским вкладом 91 страница. В опубликованных работах описана разработка экспериментального профилактического препарата на основе холерных бактериофагов. Из 6 изученных фагов по комплексу биологических и генетических характеристик были отобраны два наиболее перспективных – Rostov-M3 и Rostov-13. Проведенные исследования *in vivo* подтвердили их безопасность, эффективность против патогенных штаммов *V. cholerae* O1 серогруппы, и способность к длительной персистенции в ЖКТ. Исследования иммунного ответа показали, что пероральное применение вызывает минимальную выработку

специфических антител, не снижая профилактическую эффективность даже при повторных курсах.

Основные работы: 1) Тюрина, А.В. Аспекты конструирования экспериментальных профилактических препаратов на основе холерных бактериофагов / А.В. Тюрина, Н.Е. Гаевская, М.П. Погожова, А.О. Аноприенко // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 60-68. 2) Тюрина, А.В. Оценка гуморального иммунного ответа на введение холерных бактериофагов у экспериментальных животных / А.В. Тюрина, Л.В. Ларионова, А.В. Филиппенко, Н.Д. Омельченко, А.А. Труфанова, Д.И. Симакова, И.А. Иванова, Н.Е. Гаевская, М.П. Погожова, А.О. Аноприенко, Н.И. Пасюкова // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. – 2022. – Т. 18. – № 2. – С. 36-41. 3) Тюрина, А.В. Оценка безопасности смеси холерных бактериофагов на модели экспериментальных животных / А.В. Тюрина, Н.Е. Гаевская, Е.А. Синельник, И.А. Иванова, А.В. Филиппенко, Н.Д. Омельченко, А.А. Труфанова, М.П. Погожова, А.О. Аноприенко, Н.И. Пасюкова // Проблемы особо опасных инфекций. – 2023. – № 4. – С. 160-162. 4) Тюрина, А.В. Оценка эффективности использования холерных бактериофагов для профилактики экспериментальной холеры / А.В. Тюрина, Н.Е. Гаевская, И.А. Иванова, А.В. Филиппенко, Н.Д. Омельченко, А.А. Труфанова, М.П. Погожова, А.О. Аноприенко, Ю.В. Сизова, Н.И. Пасюкова // Проблемы особо опасных инфекций. – 2024. – № 2. – С. 193-195.

На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва без замечаний от: 1) д.м.н., доцента Твердохлебовой Т.И., врио заместителя директора научно-производственной деятельности Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2) д.б.н., профессора Комиссарова А.В., заведующего отделом экспериментальных фармацевтических форм, к.м.н. Овчинниковой М.В. заведующей отделом диагностических препаратов Федерального казенного учреждения науки Российский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 3) к.м.н. Лопатина А.А., директора Федерального казенного учреждения здравоохранения «Противочумный центр» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 4). д.м.н. Мироновой Л.В., заместителя директора по научной и лабораторно-диагностической работе, к.м.н. Хунхеевой Ж.Ю. врача-бактериолога лаборатории холеры Федерального казенного учреждения здравоохранения «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в отзывах отмечено, что диссертационное исследование предлагает инновационное решение для профилактики холеры, разрабатывая фагоспецифичные препараты на основе штаммов Rostov-M3 и Rostov-13 в отношении *V. cholerae* O1 серогруппы. Полученные данные создают научную базу для развития фагопрофилактики особо опасных инфекций, что особенно актуально в условиях антибиотикорезистентности.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим

опытом работы в изучении и создании иммунобиологических препаратов для профилактики и лечения.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан новый подход к созданию профилактического препарата против холеры, основанный на использовании безопасных, высокоактивных штаммов бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13. **Предложено использовать** новую методику получения очищенных жидких форм бактериофагов Rostov-13 и Rostov-M3, которая обеспечивает увеличение концентрации активных фаговых частиц на один порядок, что превышает стандартные показатели, и обеспечивает их безопасность. **Доказано**, что комбинированный препарат на основе бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 является безопасным и обладает выраженной профилактической эффективностью против *V. cholerae* O1 серогруппы и соответствует современным требованиям к иммунобиологическим средствам. **Введены рекомендации** по оптимизации режима дозирования фаговых препаратов, методики оценки профилактической эффективности, критерии безопасности при пероральном применении бактериофагов на экспериментальных моделях.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на примере холерных бактериофагов доказаны новые аспекты фаговых взаимодействий с макроорганизмом, которые доказывают возможность к созданию безопасных и эффективных биопрепаратов на основе бактериофагов. **Применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных исследовательских подходов, включающий: биологические (изучение взаимодействия фагов с бактериальными клетками, оценка профилактической эффективности *in vivo*), бактериологические (культивирование, выделение чистых культур), серологические (анализ иммунного ответа), молекулярно-генетические (характеристика геномов фагов), биотехнологические (оптимизация очищенных фаговых препаратов) методы. **Изложены** данные о биологических и генетических свойствах холерных бактериофагов, получения очищенных фаговых препаратов с титрами до 10^9 БОЕ/мл, длительности персистенции фагов в ЖКТ белых мышей – до 21 дня, подтверждении безопасности (отсутствие токсичности, низкая иммуногенность), **доказана** профилактическая эффективность против *V. cholerae* O1 серогруппы. **Раскрыты** общие закономерности взаимодействия холерных бактериофагов с холерным вибрионом, а также с макроорганизмом лабораторных животных. **Изучена** персистенция и распределение фаговых частиц в желудочно-кишечном тракте при профилактическом применении препарата на основе холерных бактериофагов. **Проведена модернизация** существующих подходов в разработке профилактических препаратов на основе холерных бактериофагов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены: нормативные документы – Регламент получения и Инструкция по изготовлению и контролю препарата, утвержденные Ученым Советом Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора (протокол № 11 от 31.10.2022 года); используются сотрудниками Федерального казенного учреждения науки «Российский научно-исследовательский противочумный институт Микроб» Роспотребнадзора при выполнении научной темы № 228-4-24 (акт внедрения от 25.03.2024 года); внедрены в работу Федерального

казенного учреждения здравоохранения «Иркутский научно-исследовательский институт» Роспотребнадзора при изучении влияния экзометаболитов микробиома кишечника на рост холерного вибриона с целью разработки новых препаратов на основе бактериофагов (акт внедрения от 12.02.2025 года). **Определены** перспективы практического использования данных о биологических и генетических свойствах холерных бактериофагов для разработки лечебно-профилактических препаратов. **Создана** рабочая коллекция холерных бактериофагов, полученная из объектов окружающей среды и штаммов *V. cholerae*, позволяющая осуществлять дальнейшие фундаментальные и прикладные исследования по разработке биопрепаратов на основе бактериофагов. **Представлены** предложения по созданию и применению бактериофагового препарата для профилактики холеры. Рекомендовано курсовое применение препарата с использованием перорального пути введения. Разработаны подходы к безопасности и эффективности, включающие оценку персистенции фагов в организме и контроль иммунного ответа. Предложенная схема применения позволяет оптимизировать профилактические мероприятия против холеры с учетом особенностей взаимодействия бактериофагов с макроорганизмом. Результаты диссертационного исследования включены в программы повышения квалификации Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора (акт внедрения от 10.02.2025 года).

Результаты исследования имеют важное значение для обеспечения биобезопасности России и вносят важный вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что объем полученных экспериментальных данных является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. **Теория исследования** построена на известных достижениях в области изучения бактериофагов и согласуется с опубликованными экспериментальными данными о влиянии холерных бактериофагов на организм животных. **Идея базируется** на анализе и обобщении передового опыта по разработке экспериментального профилактического препарата на основе холерных бактериофагов, изучении его характеристик, оценки безопасности и профилактической активности в отношении холерных вибрионов O1 серогруппы. **Использовано** сравнение литературных данных с авторскими данными, полученными в ходе выполнения исследования по оценке гуморального иммунного ответа на введение холерных фагов, а также эффективности при профилактике холеры. **Установлено**, что большинство результатов исследования согласуется с результатами других авторов и значительно дополняют их. **Использованы** биологические, микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические, серологические и биотехнологические методы исследования, результаты обоснованы со следующих позиций: Доказательной медицины (применение стандартизированных протоколов исследований, статистическая достоверность данных ($p < 0,05$), воспроизводимость результатов в серии экспериментов); Современной микробиологии (соответствие критериям оценки активности бактериофагов, молекулярно-генетическое подтверждение вирулентности); Фармакологической безопасности (отсутствие токсических и цитотоксических эффектов,

доказательства отсутствия патогенности); Практической значимости (актуальность против антибиотикорезистентных штаммов, соответствие потребностям системы здравоохранения, потенциал для внедрения в практику).

Личный вклад соискателя состоит в комплексном вкладе в исследование, включающий системный анализ научной литературы и разработку концепции исследования, планирование и проведение экспериментов (отбор фаговых штаммов, оценка их свойств *in vitro* и *in vivo*), статистическую обработку данных современными методами, подготовку публикаций и презентацию результатов. Личное участие автора составило 92% работы, включая наиболее ответственные этапы: разработку экспериментальных протоколов, проведение ключевых опытов, интерпретацию данных и формулирование выводов. Исследования по безопасности и эффективности экспериментального препарата проведены на базе лаборатории экспериментально-биологических моделей и биологической безопасности (и.о. зав. лабораторией, к.м.н. Д.А. Левченко). Геномный анализ холерных бактериофагов (секвенирование и биоинформатика) выполнен на базе лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций (и.о. зав. лабораторией, к.б.н. Р.В. Писанов). Изучение иммунного ответа у экспериментальных животных проведено на базе лаборатории иммунологии (и.о. зав. лабораторией, к.б.н. И.А. Иванова). Гистологические исследования проведены на базе патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ростовской области «Областная клиническая больница №2» (зав. отделением Е.А. Синельник).

На заседании 9 октября 2025 года диссертационный совет принял решение

- за комплексное изучение биологических и генетических свойств холерных бактериофагов в отношении холерных штаммов и установление фундаментальных основ для создания эффективного профилактического препарата, а также за разработку научно обоснованных подходов к оценке его эффективности и безопасности против циркулирующих резистентных штаммов, имеющих важное значение для совершенствования системы профилактики особо опасных инфекций в Российской Федерации, присудить Тюриной Анне Владимировне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.6. – биотехнология, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 19, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Афанасьев Станислав Степанович

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

10.10.2025 г.

Пименова Алена Сергеевна

