

УТВЕРЖДАЮ:

Директор 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

академик РАН, д.м.н., профессор



И.А. Дятлов

26 12 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации

Диссертация «Механизмы иммунитета при экспериментальной туляремии на мышинной модели» Карцевой Алены Сергеевны выполнена в лаборатории молекулярной биологии Федерального бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Карцева Алена Сергеевна работала в Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, лаборатория молекулярной биологии, научный сотрудник.

В 2015 г. Карцева А.С. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинский Государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности «Микробиология».

В 2020 г. Карцева А.С. окончила обучение в аспирантуре очной формы Федерального бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации по направлению «06.06.01 Биологические науки», получив квалификацию «Исследователь».

Преподаватель-исследователь». Отметки о сдаче кандидатских экзаменов отражены в приложении к диплому 105024 4299291 об окончании аспирантуры в 2020 г., выдан Федеральным бюджетным учреждением науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации 31 июля 2020 г. и справке № 426 выданной 09.06.2021 г. «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.

Научный руководитель: Фирстова Виктория Валерьевна, доктор биологических наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, лаборатория молекулярной биологии, главный научный сотрудник.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Карцевой Алены Сергеевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных исследований, проведена оценка длительности сохранения гуморального и клеточного иммунитета у мышей линии BALB/c после иммунизации аттенуированными штаммами *F. tularensis* и решены задачи выбора иммунологических критериев оценки протективного противотуляреминого иммунитета на мышинной модели.

Работа соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертационная работа Карцевой А.С. соответствует отрасли науки «биологические науки» и паспортам специальностей: 1.5.6. Биотехнология в области исследований по пункту 1 – «Генетические, селекционные и иммунологические исследования в прикладной микробиологии, вирусологии и цитологии»; 1.5.11. Микробиология в областях исследований по пункту 10 – «Использование микроорганизмов в народном хозяйстве, ветеринарии и медицине».

Совместно с научным руководителем, д.б.н. Фирстовой В.В., соискатель определила цель и задачи исследования, спланировала методику и дизайн экспериментов. Автор принимала непосредственное участие в анализе научной литературы, в выполнении

микробиологических, биотехнологических, биологических, иммунологических, цитометрических исследований, в статистическом анализе полученных результатов и подготовке материалов для публикаций. Основные теоретические и практические положения диссертационной работы, результаты исследования докладывались автором на международных и Всероссийских научных конференциях. Отдельные разделы работы выполнены совместно с д.б.н. Павловым В.М., д.м.н. Мокриевым А.Н., к.м.н. Титаревой Г.М., к.б.н. Комбаров Т.И., к.б.н. Калмантаевой О.В., н.с. Мироновой Р.И., н.с. Вахрамеевой Г.М. и м.н.с. Силкиной М.В.

Достоверность результатов проведенных исследований определяется использованием современных методов исследования и оборудования, поверенного и сертифицированного надлежащим образом, с привлечением статистических методов обработки данных и сравнением полученных результатов с данными, опубликованными ранее в научной литературе по исследуемой тематике.

Новизна полученных данных заключается в том, что использованные в работе модификации генома *F. tularensis* (в генах *iglC*, *recA* и *sodB*) не влияют на напряженность и длительность иммунитета, но при этом снижают реактогенность рекомбинантных штаммов *F. tularensis* 15/23-1 Δ *recA* и *F. tularensis* 15/23-1/*sodB* Δ *recA*, по сравнению с исходным вакцинным штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ, о чем свидетельствует более низкий уровень TNF- α в сыворотке крови мышей на 3-5 сутки после иммунизации. Показано, что длительность поствакцинального иммунитета у мышей зависит от подвиговой принадлежности природного заражающего штамма: заражение природным штаммом *F. tularensis* 503 того же подвида *holarctica*, что и вакцинный штамм, обеспечивает 100 % защиту в течение 180 суток после вакцинации; заражение природным штаммом *F. tularensis* Schu подвида *tularensis* – приводит к ослаблению защиты с увеличением поствакцинального периода. Описаны изменения уровней экспрессий 5 маркеров активации (CD69, CD25, CD30, CD28 и CD86) на поверхности лимфоцитов в крови и селезенке мышей линии BALB/c в раннюю фазу иммунного ответа при иммунизации рекомбинантными штаммами *F. tularensis* 15/23-1 Δ *recA* и *F. tularensis* 15/23-1/*sodB* Δ *recA* и живой туляремийной вакциной. Показана динамика изменения субпопуляционного состава Т-клеток памяти в зависимости от времени, прошедшего после иммунизации штаммами *F. tularensis*. Выявлено, что продолжительность специфической защиты мышей от природного штамма *F. tularensis* Schu subsp. *tularensis* находится в прямой зависимости от функциональной активности T_{ЕМ} и T_{СМ}.

Практическая значимость работы связана с созданием Базы данных «Показатели противотуляремийного иммунитета на модели мышей линии BALB/c» (зарегистрирована ФИПС № 2020621186 от 10.07.2020 г.) – Федеральный уровень внедрения. Материалы диссертационной работы использованы в учебной Программе дополнительного профессионального образования «Бактериология. Основы биологической безопасности и

практика работ с микроорганизмами I-IV групп патогенности» при ФБУН ГНЦ ПМБ (справка от 10.01.2023 г.) и при подготовке кадров высшей квалификации (аспирантуре) по направлению 1.5 – Биологические науки, профиль 1.5.11 – микробиология (справка №82 от 12.01.2023 г.) – Учрежденческий уровень внедрения.

Материалы диссертации полностью изложены в 17 печатных публикациях, из которых 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 1 база данных № 2020621186 «Показатели противотуляремийного иммунитета на модели мышей линии BALB/c», 1 статья в прочих изданиях, 12 тезисов в материалах международных и Всероссийских научных конференций.

Диссертационная работа «Механизмы иммунитета при экспериментальной туляремии на мышинной модели» Карцевой Алены Сергеевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.6. Биотехнология и 1.5.11. Микробиология.

Заключение принято на заседании межлабораторного научного семинара Федерального бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации. Присутствовало на заседании 23 чел. Результаты голосования: «за» – 23 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 63 от 20 декабря 2022 г.



Шемякин Игорь Георгиевич
доктор биологических наук, профессор,
зам. директора по научной работе
Федерального бюджетного учреждения
науки «Государственного научного центра
прикладной микробиологии и
биотехнологии» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
Российской Федерации