

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ульяновой Онеги Владимировны на тему «Методология повышения безопасности бактериальных вакцин на модели вакцинных штаммов *Brucella abortus* 19 ВА, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ, *Yersinia pestis* EV НИИЭГ», представленный на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Эпидемиологическая обстановка в Российской Федерации по опасным бактериальным инфекциям (чума, туляремия, бруцеллез) оценивается как неустойчивая и обусловлена существующей вероятностью их завоза из стран ближнего и дальнего зарубежья, а также наличием природных очагов. Кроме того, риск завоза и распространения инфекций может быть связан с проведением массовых мероприятий, развитием культурных и экономических межгосударственных связей, а также миграционными процессами.

В России вакцинация против особо опасных инфекций проводится по эпидемическим показаниям живыми вакцинами. Особую актуальность вакцинопрофилактика приобретает в случае использования возбудителей, входящих в I-II группу биологических агентов, при совершении биотеррористических актов. Вместе с тем живые вакцины имеют ряд недостатков, в том числе связанные с проявлениями реактогенности производственных штаммов *Y. pestis* EV НИИЭГ, *F. tularensis* 15 НИИЭГ и, особенно, *B. abortus* 19 ВА.

В последние годы значительные успехи, достигнутые в биотехнологии, открывают широкие возможности для совершенствования профилактики опасных инфекций. При этом наиболее важным аспектом при изучении вакцин-кандидатов является решение проблемы иммунологической безопасности используемых штаммов, а также исключения вероятности развития патологических иммунных реакций в организме на их введение.

Этому направлению исследований и посвящена работа Онеги Владимировны, имеющая важное теоретическое и практическое значение. Актуальность проведенных исследований, направленных на теоретико-экспериментальное обоснование методологии повышения безопасности вакцинных штаммов *Brucella abortus* 19 ВА, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ и *Yersinia pestis* EV НИИЭГ с использованием фотодинамического воздействия и оценка ее эффективности по показателям безвредности, остаточной вирулентности и реактогенности, не вызывает сомнения.

В работе автором обоснована цель исследования, сформулированы задачи, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту; изложены сведения об апробации и публикациях. Объем фактического материала является достаточным для проведения статистической обработки результатов. Материалы, представленные в автореферате, являются полным отражением

большого объема исследований, проделанных соискателем в процессе выполнения работы, и свидетельствуют о решении конкретных задач в рамках настоящего диссертационного исследования.

Впервые разработана методология, включающая предложенную Онегой Владимировной математическую модель нового способа инактивации бактерий путем фотодинамического воздействия на вакцинные штаммы *B. abortus* 19 ВА, *F. tularensis* 15 НИИЭГ и *Y. pestis* EV НИИЭГ и методику оценки их безопасности.

Создана и запатентована лабораторная установка для инактивации микроорганизмов методом фотодинамического воздействия (патент Российской Федерации на полезную модель. - № 77278, 2008 г.).

Новыми являются данные верификации подобранных условий фотодинамического воздействия для каждого исследуемого штамма. Проведенные эксперименты позволили определить оптимальные параметры воздействия: длину волны световых диодов, плотность мощности излучения, концентрацию фотосенсибилизатора метиленового синего и их продолжительность, в течение которого происходит полная инактивация бактериальных взвесей, не оказывающих влияния на свойства протективных антигенов.

Построенная автором статистическая модель влияния синглетного кислорода, образованного в ходе фотодинамического воздействия, позволяет определять области эффективного воздействия синглетного кислорода на клеточную мембрану бактерий *B. abortus* 19 ВА, *F. tularensis* 15 НИИЭГ и *Y. pestis* EV НИИЭГ по отношению к диаметру бактериальной клетки.

В ходе выполнения экспериментальных исследований на морских свинках, автором убедительно показано, что исследуемые штаммы, инактивированные методом фотодинамического воздействия, безвредны и нереактогенны для животных, но при этом сохраняют комплекс протективных антигенов, которые определялись с помощью коммерческих диагностических препаратов.

Разработанные научно-методические основы применения стандартной биосистемы (микроорганизм – лабораторное животное) с помощью компьютеризированных лазерных установок будут способствовать получению более объективных данных при оценке реактогенности штаммов, кандидатов в вакцинные, на тканевом и организменном уровнях.

Полученные результаты имеют не только большой научный интерес, но и практическое значение. Предложена и экспериментально обоснована возможность использования лабораторной установки для инактивации бактерий методом фотодинамического воздействия. Данный метод позволяет изменять условия инактивации, а именно: концентрацию бактериальной взвеси, количество фотосенсибилизатора, источники и плотность мощности излучения; длительность проведения фотодинамического воздействия для каждого исследуемого штамма, при этом не оказывать влияние на комплекс антигенов, отвечающих за развитие

противоинфекционного иммунитета. Новая методология получения безопасных штаммов, кандидатов в вакцинные, разработанная автором, найдет широкое применение при конструировании новых и усовершенствовании существующих вакцин против особо опасных инфекций.

Материалы исследований отражены в 68 печатных работах, из которых 25 опубликованы в реферируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Имеется патент на изобретение «Установка для инактивации микроорганизмов», Патент на полезную модель № 77278 РФ, опубликовано 20.10.2008. Бюл. № 29.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, нашли отражение в сделанных выводах. Автореферат написан в соответствии с общепринятыми требованиями.

Таким образом, работа Ульяновой Онеги Владимировны на тему «Методология повышения безопасности бактериальных вакцин на модели вакцинных штаммов *Brucella abortus* 19 ВА, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ, *Yersinia pestis* EV НИИЭГ», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченным самостоятельным исследованием, которое по актуальности, объему, новизне, и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" ВАК РФ (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждению искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Главный эксперт  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Никитюк Н.Ф.

Юридический адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д.8,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр  
экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России  
Тел: 499-241-92-59, e-mail: [nikityuk\\_n@mail.ru](mailto:nikityuk_n@mail.ru)

Подпись Никитюк Н.Ф. удостоверяю:  
Начальник отдела подготовки кадров  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России



Шумилов С.М.