

Заключение диссертационного совета МГУ.015.4

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «21» марта 2024 г. №5

О присуждении Зурабову Федору Михайловичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Исследование и оценка терапевтического потенциала комбинации бактериофагов *Klebsiella pneumoniae*» по специальности 1.5.10 – Вирусология принята к защите диссертационным советом 15.02.2024, протокол № 2.

Соискатель Зурабов Федор Михайлович, 1996 года рождения, в 2019 году окончил магистратуру биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по направлению 06.04.01 Биология (специальность «Вирусология»), в период подготовки диссертации Зурабов Федор Михайлович обучался в очной аспирантуре биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» (научная специальность 1.5.10 - «Вирусология») с 01.10.2019 по 30.09.2023.

Соискатель работает в научно-производственном центре «Микромир» в должности специалиста отдела развития.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории научно-производственного центра «Микромир» и на кафедре вирусологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель – Попова Валентина Михайловна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора научно-производственного центра «Микромир».

Официальные оппоненты:

Мирошников Константин Анатольевич, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной биоинженерии.

Тикунова Нина Викторовна, доктор биологических наук, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, заведующая лабораторией молекулярной микробиологии

Кулабухов Владимир Витальевич, кандидат медицинских наук, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины, Научно-исследовательский институт скорой помощи им Н.В. Склифосовского, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.

дали положительные (отрицательные) отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 8 работ, из них 8 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.10 – Вирусология.

1. **Zurabov F.**, Petrova M., Zurabov A., Gurkova M., Polyakov P., Cheboksarov D., Chernevskaya E., Yuryev M., Popova V., Kuzovlev A., Yakovlev A., Grechko A. Adaptive Phage Therapy for the Prevention of Recurrent Nosocomial Pneumonia: Novel Protocol Description and Case Series // *Antibiotics*. 2023. V. 12(12). P. 1734. JIF (Wos) 4,8. Доля участия = 60%. 1,2 п.л.

2. **Zurabov F.**, Glazunov E., Kochetova T., Uskevich V., Popova V. Bacteriophages with depolymerase activity in the control of antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* biofilms // *Scientific reports*. 2023. V. 13(1). P. 15188. JIF (Wos) 4,6. Доля участия = 80%. 0,8 п.л.

3. **Zurabov F.M.**, Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V., Zurabov A.Y., Petrova M.V., Yadgarov M.Y., Popova V.M., Fatuev O.E., Zakharchenko V.E., Gurkova M.M., Sorokina E.A., Glazunov E.A., Kochetova T.A., Uskevich V.V., Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Bacteriophage Cocktails in the Post-COVID Rehabilitation // *Viruses*. 2022. V. 14(12). P. 2614. JIF (Wos) 4,7. Доля участия = 60%. 1,5 п.л.

4. **Zurabov F.**, Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation // *Virology journal*. 2021. V. 18(1). P. 9. JIF (Wos) 4,8. Доля участия = 90%. 2,0 п.л.

5. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Zurabov A.Y., **Zurabov F.M.**, Kuzovlev A.N., Petrova M.V., Chernevskaya E.A., Yakovlev A. Prospects of using adaptive phage therapy in the rehabilitation of post-COVID-19 patients // *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021. V. 3(3). P. 254-259. IF (РИНЦ) 1,1. Доля участия = 30%. 0,6 п.л.

6. Белобородова Н.В., Гречко А.В., Гуркова М.М., Зурабов А.Ю., **Зурабов Ф.М.**, Кузовлев А.Н., Меглей А.Ю., Петрова М.В., Попова В.М., Редкин И.В., Сергеев Н.И., Черневская Е.А., Юрьев М.Ю., Яковлев А.А. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование) // *Общая реаниматология*. 2021. Т. 17 (6). С. 4-14. IF (РИНЦ) 1,1. Доля участия = 30%. 1,1 п.л.

7. Глазунов Е.А., **Зурабов Ф.М.**, Павлова И.Б., Толмачева Г.С. Воздействие вирулентными бактериофагами на биопленки *Klebsiella pneumoniae* // *Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. 2020. Т. 1(4). С. 480-485. IF (РИНЦ) 1,1. Доля участия = 50%. 0,6 п.л.

8. **Zurabov F.**, Zhilenkov E. Complete Genome Sequences of Lytic Polysaccharide- Degrading *Klebsiella pneumoniae* Bacteriophages vB_KpnS_FZ10, vB_KpnP_FZ12, vB_KpnM_FZ14, and vB_KpnS_FZ41 //

Microbiology resource announcements. 2019. V. 8(39). P. e00914-19. SJR (Scopus) 0,28. Доля участия = 90%. 0,3 п.л.

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли науки и наличием публикаций в соответствующей сфере исследования

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, соответствующей п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней в МГУ имени М.В.Ломоносова. В диссертационной работе Ф.М. Зурабова впервые выделено 4 ранее не изученных бактериофага *Klebsiella pneumoniae*, исследованы их характеристики и литические свойства на клинических изолятах *K. pneumoniae*. Проведено полногеномное секвенирование и анализ нуклеотидных последовательностей ДНК выделенных бактериофагов, установлено отсутствие генов устойчивости к антибиотикам, вирулентности или лизогенности. Продемонстрировано, что комплексный препарат более эффективен, чем отдельные выделенные бактериофаги. Показана способность комбинации бактериофагов, кодирующих полисахарид-деполимеразы, эффективно разрушать биопленки клинических штаммов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью.

В работе также впервые разработан новый метод визуализации лизиса бактериальной культуры бактериофагами в режиме реального времени.

Помимо этого, исследованные бактериофаги vB_KpnP_FZ12 и vB_KpnM_FZ14 были включены в фаговый препарат широко спектра действия и впервые была произведена оценка безопасности применения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии. В

результате продемонстрирована безопасность ингаляционного применения выделенных бактериофагов, а эффективность подтверждена результатами лечения, сопоставимыми с традиционной антибиотикотерапией. Также впервые изучена безопасность и эффективность применения ингаляционных и пероральных форм комплексных фаговых препаратов, включавших выделенные бактериофаги vB_KpnS_FZ10, vB_KpnP_FZ12 и vB_KpnM_FZ14, в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. В результате применения у пациентов наблюдалось улучшение клинико-лабораторных показателей и снижение коэффициента анаэробного дисбаланса, не было отмечено побочных эффектов.

Результаты, полученные Ф.М. Зурабовым, обладают существенной практической значимостью.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1) Впервые выделены и охарактеризованы бактериофаги *Klebsiella pneumoniae*, названные vB_KpnS_FZ10, vB_KpnS_FZ41, vB_KpnP_FZ12 и vB_KpnM_FZ14, устойчивые в широких диапазонах температур и pH, а также обладающие высокой продуктивностью.

2) Проведено полногеномное секвенирование ДНК бактериофагов vB_KpnS_FZ10, vB_KpnS_FZ41, vB_KpnP_FZ12 и vB_KpnM_FZ14, в результате анализа нуклеотидных последовательностей установлено, что все исследованные фаги не несут генов устойчивости к антибиотикам, вирулентности или лизогенности, а бактериофаги vB_KpnS_FZ10, vB_KpnP_FZ12 и vB_KpnM_FZ14 кодируют полисахарид-деполимеразы.

3) Комбинация бактериофагов vB_KpnS_FZ10, vB_KpnP_FZ12 и vB_KpnM_FZ14 с полисахарид-деполимеразной активностью способна

эффективно предотвращать рост биопленок *Klebsiella pneumoniae in vitro*, а также разрушать зрелые биопленки.

4) Ингаляционное применение бактериофагов vB_KpnP_FZ12 и vB_KpnM_FZ14 в составе фагового препарата широкого спектра действия при лечении хронических реанимационных пациентов с рецидивирующими пневмониями демонстрирует безопасность, а эффективность подтверждена результатами лечения, сопоставимыми с традиционной антибиотикотерапией.

На заседании 21.03.2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Зурабову Ф.М. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.10. Вирусология, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 11, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель
диссертационного совета

Карпова О.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Комарова Т.В.

21.03.2024 г.