

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента на диссертационную работу**  
**Зурабова Федора Михайловича**  
**«Исследование и оценка терапевтического потенциала**  
**комбинации бактериофагов *Klebsiella pneumoniae*»,**  
**представленную на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук**  
**по специальности 1.5.10 – «вирусология»**

**Актуальность темы диссертационной работы**

Антибиотикорезистентность у бактерий стали регистрировать практически одновременно с применением антибиотиков для лечения пациентов, однако, осознание остроты проблемы антибиотикорезистентности произошло лишь в 21 веке. Острота проблемы обусловлена, с одной стороны, широким использованием антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве, а также их необоснованным применением населением, а, с другой стороны, практически исчерпаны возможности разработки принципиально новых препаратов антибиотиков. Особую опасность для населения представляют бактерии группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacter*), связанные с высоким риском смертности и с повышенной нагрузкой на здравоохранение. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения выделила уже 12 бактерий, дополнив группу ESKAPE. В зависимости от опасности и потребности в новых препаратах, бактерии в этом списке были разделены на три категории - патогены критического, высокого и среднего приоритета. Важно, что *K. pneumoniae* вместе с другими видами входит в группу патогенов с критическим приоритетом. В Российской Федерации была создана «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», в рамках которой поставлена задача разработки альтернативных препаратов для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

Одним из способов борьбы с бактериальными инфекциями является применение бактериофагов. Особенно важна фаготерапия в случае антибиотикорезистентных инфекций, причем фаговые препараты могут применяться как дополнение к антибиотикам, так и в качестве альтернативы, в случае невозможности использования классических антибиотиков. Однако, именно в Российской Федерации, в которой имеется наиболее длительный и существенный опыт применения фаготерапии, и где фаговые препараты производятся в промышленных масштабах, наблюдается недоверие к этим препаратам у многих клиницистов и, главное, отсутствует нормативная база для фаготерапии, учитывающая современный уровень знаний.

В связи с вышесказанным, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Зурабова Федора Михайловича, посвященной изучению новых бактериофагов *K. pneumoniae* и оценке терапевтического потенциала фагового коктейля, содержащего наиболее перспективные из изученных бактериофагов.

#### **Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов.**

В диссертационной работе Зурабова Ф.М. изолированы и охарактеризованы четыре новых бактериофага *K. pneumoniae*, обладающих хорошими литическими свойствами в отношении *K. pneumoniae*, включая антибиотикорезистентные штаммы. Проанализированы геномы этих новых фагов и установлено отсутствие в них генов устойчивости к антибиотикам, генов токсических белков и лизогенности. Показана совместимость этих фагов в коктейле и способность коктейля разрушать биопленки *K. pneumoniae* и снижать вероятность возникновения фагорезистентных клебсиелл. Впервые разработан новый метод визуализации лизиса бактериальной культуры бактериофагами в режиме реального времени. Показана эффективность, безопасность и отсутствие побочных эффектов при применении коктейля бактериофагов, включающего три наиболее перспективных из четырех изученных фагов, при ингаляционном и

пероральном применении для лечения пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии. Продемонстрированы безопасность, отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений при ингаляционном введении комплексного препарата бактериофагов при лечении хронических реанимационных пациентов. Также впервые изучена безопасность и эффективность применения ингаляционных и пероральных форм фаговых коктейлей, содержащих изучаемые фаги, при реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Практическая значимость проведенных клинических исследований представляется чрезвычайно важной.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: Введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», а также Заключение и Выводы. Список использованной литературы содержит библиографические данные о 265 публикациях, подавляющее большинство из которых зарубежные. Диссертация содержит пять Приложений.

Введение содержит все необходимые разделы (Актуальность и степень разработанности темы, Цели и задачи исследования, Объект исследования, Научная новизна исследования, Теоретическая и практическая значимость, Методы и методология исследования, Объект и предмет исследования, Положения, выносимые на защиту, Степень достоверности и результаты апробации, а также Личный вклад автора.). Важно отметить, что согласно информации, представленной во Введении, личный вклад соискателя в выполнение работы был весьма высок.

Следует также отметить достаточно широкий круг вопросов, описанных в Обзоре литературы, а также ясное и детальное описание использованных в работе методов, которые отличаются разнообразием и включают как классические микробиологические методы, так и современные биоинформатические подходы. Глава «Результаты» содержит довольно

лаконичное описание полученных результатов и их обсуждение в контексте современных знаний. Заключение суммирует полученные результаты.

В целом, диссертация явно выходит за рамки квалификационной работы. В работе не просто описана изоляция и характеристика новых бактериофагов *K. pneumoniae* но и проведены первые исследования по применению наиболее перспективных фагов в клинике. Следует отметить значительный объем проведенных исследований и вовлечение широкого спектра методов. Это – серьезная работа, в ходе которой получены важные научно-практические результаты; все выводы, сделанные на основе полученных результатов, как и положения, выносимые на защиту, обоснованы. Текст автореферата отражает основные результаты и принципиальные положения диссертации. Результаты опубликованы в восьми рецензируемых научных журналах, в пяти из которых соискатель является первым автором; четыре журнала входят в первый квартиль по Scopus.

Замечания по данной диссертации носят лишь технический характер. Так, подпись к Рисунку 3 (в автореферате Рисунок 2) не вполне соответствует тексту и самому рисунку. Кроме того, работа Manrique et al., 2016 уже много лет не является одним из самых подробных метагеномных анализов, как указывает соискатель в главке 1.2.4. Также следует с осторожностью использовать термин «уровень гомологии» (глава 3.9); правильнее употреблять термины сходство и/или идентичность. Впрочем, именно термин идентичность использует соискатель, когда приводит конкретные значения.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют высокой научно-практической значимости представленного диссертационного исследования.

Диссертация Зурабова Федора Михайловича соответствует специальности 1.5.10. – вирусология, а именно следующим ее направлениям:

3. Исследование морфологии и морфогенеза вирусов, особенностей репродукции вирусов и их взаимоотношений с восприимчивыми к вирусам клеткам. Стратегия вирусного генома.

4. Молекулярная биология вирусов, структурно-функциональная биология вирусных белков. Структура и экспрессия вирусных геномов. Эволюция вирусов и их разнообразие. Генетика и геномика вирусов. Популяционная генетика.

Диссертация Зурабова Федора Михайловича «Исследование и оценка терапевтического потенциала комбинации бактериофагов *Klebsiella pneumoniae*» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.10 – «вирусология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным в пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зурабов Федор Михайлович несомненно заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – «вирусология».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, доцент

заведующая лабораторией молекулярной микробиологии,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Тикунова Нина Викторовна

✓

12.03.2024

Контактные данные:

тел.: +7(383)363-51-57, e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.00.03 – Молекулярная биология, 03.00.06 – Вирусология

Адрес места работы:

630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Тел.: +7 (383) 363-51-50; email: [niboch@niboch.nsc.ru](mailto:niboch@niboch.nsc.ru).

Подпись сотрудника ИХБФМ СО РАН  
Тикуновой Нины Викторовны удостоверяю:  
Начальник отдела кадров



О.М. Гашникова