

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук**

СТЕНОГРАММА

Заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при ИБХ РАН

4 октября 2023 года

Защита диссертации на соискание учёной степени

кандидата биологических наук

Тимошиной Ольги Юрьевны

По теме: «**Бактериофаги *Acinetobacter baumannii* семейства
Autographiviridae: ферментативное взаимодействие с полисахаридами**»

Специальность – 1.5.3. Молекулярная биология

Москва - 2023

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 4 октября 2023 года

Председатель
диссертационного совета д.х.н., академик РАН Мирошников А.И.

Врио ученого секретаря
диссертационного совета д.х.н. Уткин Ю.Н.

Из 30 членов совета присутствует 20 человек, из них докторов по профилю диссертации – 5.

1.	Академик РАН, д.х.н.	Мирошников Анатолий Иванович	(1.5.6)
2.	Д.физ.-мат.н.	Ефремов Роман Гербертович	(1.4.9)
3.	Член-корр. РАН, д.х.н.	Липкин Валерий Михайлович	(1.5.6)
4.	Д.б.н.	Ажикина Татьяна Леодоровна	(1.5.3)
5.	Д.х.н.	Белогуров Алексей Анатольевич	(1.5.3)
6.	Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(1.5.6)
7.	Академик РАН, д.х.н.	Габибов Александр Габибович	(1.5.6)
8.	Д.х.н.	Генералова Алла Николаевна	(1.5.6)
9.	Академик РАН, д.б.н.	Деев Сергей Михайлович	(1.5.3)
10.	Д.х.н.	Дзантиев Борис Борисович	(1.4.9)
11.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Завриев Сергей Кириакович	(1.5.6)
12.	Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(1.5.6)
13.	Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(1.5.3)
14.	Д.х.н.	Мирошников Константин Анатольевич	(1.5.6)
15.	Д.х.н.	Овчинникова Татьяна Владимировна	(1.4.9)
16.	Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(1.5.3)
17.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Тоневицкий Александр Григорьевич	(1.5.6)
18.	Д.х.н.	Уткин Юрий Николаевич	(1.4.9)
19.	Д.х.н.	Шахпаронов Михаил Иванович	(1.4.9)
20.	Д.х.н.	Ямпольский Илья Викторович	(1.4.9)

Мирошников А.И., председатель: Так. Начинаем заседание совета защитного. Тимошина Ольга Юрьевна, «Бактериофаги *Acinetobacter baumannii* семейства *Autographiviridae*: ферментативное взаимодействие с полисахаридами», на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Пожалуйста, Юрий Николаевич, докладывайте информацию.

Уткин Ю.Н., врио ученого секретаря: Тимошина Ольга Юрьевна, гражданка Российской Федерации, в 2014-м году окончила биологический факультет, кафедра биоорганической химии, Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по специальности «биохимия». В 2022 году окончила аспирантуру ИБХ РАН по специальности «молекулярная биология». С 2015 по 2018 год – лаборант-исследователь, а с 2018 по 2020 год – младший научный сотрудник, с 2020 по 2021 год – научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. С 2019 года по настоящее время – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биоинженерии ИБХ РАН. Кандидатский экзамен по специальности «молекулярная биология» сдан с оценкой «отлично». Диссертационная работа выполнена в лаборатории молекулярной биоинженерии Института биоорганической химии РАН. Научный руководитель диссертационной работы член-корреспондент РАН, доктор химических наук Мирошников Константин Анатольевич, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории молекулярной биоинженерии ИБХ РАН. По теме диссертации опубликовано семь печатных работ. Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайте ВАК 20 июля 2023 года. Все необходимые документы в деле имеются.

Мирошников А.И., председатель: Ольга Юрьевна, пожалуйста, двадцать минут...

Тимошина О.Ю., соискатель: Спасибо большое! *(излагает основные положения диссертационной работы)*

Мирошников А.И., председатель: Спасибо. Вопросы, пожалуйста, к диссертанту. Николай Владимирович, пожалуйста...

Бовин Н.В.: Два вопроса, если позволите. Первый по *Aristophanes*. Действие деацетилазы этого бактериофага приводит к литическому действию бактериофага, да?

Тимошина О.Ю., соискатель: Да, это литический бактериофаг. Тем не менее. Он в зависимости от концентрации агара даже образует гало, то есть некие зоны просветления вокруг литической бляшки. Это строго литический бактериофаг.

Бовин Н.В.: Есть ли у вас представление, как деацетилирование может приводить к литическому действию, потому что физически ведь капсула остается капсулой?

Тимошина О.Ю., соискатель: К сожалению, мы пока не знаем точного ответа на этот вопрос.

Бовин Н.В.: Даже гипотезы нет?

Тимошина О.Ю., соискатель: Гипотеза заключается в том, что бактериофаг *Aristophanes* может распознавать какие-то другие эпитопы на поверхности клетки *Acinetobacter baumannii*

Бовин Н.В.: Спасибо. И второй вопрос скорее медицинского плана. Есть десятки видов *A. baumannii*, да? Которые различаются структурой своих капсульных полисахаридов. Соответственно, для того чтобы с медицинской точки зрения бороться с этими инфекциями нужно фактически такое же количество разных бактериофагов иметь. Как вы видите себе, или как ваши коллеги-медики видят себе практическое применение бактериофагов в этом случае? Это что, коктейль большого количества бактериофагов разных? Или это персонифицированная медицина, когда сначала делается быстрый анализ, какой именно из серотипов этой бактерии привел к заражению и используется именно этот бактериофаг?

Тимошина О.Ю., соискатель: Я поняла ваш вопрос. Смотрите. Можно, в общем, даже не ходить между видами ацинетобактерий, а сконцентрироваться на *A. baumannii*, у которого, как я говорила, первичными рецепторами для большинства бактериофагов являются капсульные полисахариды. У *A. baumannii* высокое количество разных капсульных типов, собственно, под каждый капсульный тип выбирается, соответственно, свой бактериофаг, деполимераза которого способна специфически распознавать капсульный полисахарид соответствующего штамма. И в медицинском плане... В общем, в идеальном мире, наверное, предполагалось бы составление больших коллекций литических бактериофагов, которые можно было бы подбирать на индивидуальные штаммы, выделенные от пациентов, не определяя предварительно у штамма тип капсульного полисахарида. А просто проводя тестирование специфичности этих бактериофагов. Собственно, есть на данный момент разработки систем искусственного интеллекта для подбора бактериофагов под конкретный штамм, но это очень сырые разработки. То есть предполагается именно использование... Наиболее рациональным, я бы так сказала, было бы использование именно персонифицированных коктейлей. Чаще всего это состоящие из нескольких бактериофагов, специфичных в отношении конкретного штамма. Чаще всего это использование даже не одного коктейля персонифицированного, а двух последовательных коктейлей. Соответственно, первый коктейль состоит из бактериофагов, специфичных к изначальному штамму пациента. Далее штамм вырабатывает фагорезистентные клоны. Подбирается второй коктейль на фагорезистентные клоны. И... Собственно, да, вот так.

Бовин Н.В.: Уточняющий вопрос. Вот такой анализ персонифицированный, он насколько быстро проводится?

Тимошина О.Ю., соискатель: Если у нас... Опять-таки, это зависит от обстоятельств: если у нас есть коллекция, собственно, для формирования которой мы с коллегами и

работаем, то это достаточно быстро, в течение, ну, двух дней. Соответственно, первый день – мы рассеиваем штамм и рассеиваем на него бактериофаги, на второй день получаем результат и можем формировать персонифицированный коктейль. Соответственно, если готовой коллекции штаммов нет, то эта процедура может быть осуществлена с использованием, скажем так, первичного поиска бактериофага под конкретный штамм. То есть, опять-таки, если есть ресурс сточной воды – то из сточной воды. Часть наших бактериофагов выделена из речной воды. То есть... Соответственно, этот процесс, он увеличивает время на подготовку персонифицированного коктейля.

Бовин Н.В.: А какая-то юридическая разрешительная база под такую терапию существует, или только о ней начинают думать?

Тимошина О.Ю., соискатель: На данный момент о ней начинают думать, однако, мне известно об инициативах Роспотребнадзора в этом направлении.

Бовин Н.В.: Спасибо

Мирошников А.И., председатель: Спасибо. Еще вопросы?

Не вижу. Спасибо.

Научный руководитель, пожалуйста, вам слово.

Мирошников К.А., научный руководитель: Уважаемые коллеги. Ну, если мы говорим о диссертанте, то, пожалуй, упомяну два аспекта нашего взаимодействия с Ольгой Юрьевной. Когда она пришла в аспирантуру, особых сомнений в её компетентности и умениях не было, всё-таки профильная кафедра биофака. Что и подтвердилось. То есть, всеми методами она прекрасно владеет. Хорошо обучается. Сомнения начались тогда, когда Ольга очень захотела взяться за проект, связанный с бактериофагами медицински релевантных патогенов. Мы, как правило, подобными проектами занимаемся, но как-то в пристёжке, поскольку проекты такие сильно коллаборативны и кроме традиционных взаимодействий, там, с секвенаторщиками, биоинформатиками, ЯМРщиками, структурщиками и так далее, здесь очень важно было организовать взаимодействие с инфекционистами и медицинскими микробиологами. Что не всегда просто, особенно, если ты головной в данном случае. И Ольга справилась. Причем это взаимодействие было построено не просто, когда человек приезжает и, потупив глазки, подсовывает пробу, а как раз в виде весьма компетентного взаимодействия с обсуждением и анализом результатов. То есть здесь вот в этом отношении, конечно, Ольга показала себя весьма коммуникативно подготовленным человеком. Что, несомненно, зачитывается ей в плюс здесь, и очень пригодится в жизни потом. Вот. И второе это то, что мы сейчас сталкиваемся с огромным количеством всевозможных призывов, каких-то мотивирующих карательных директив, которые направлены на то, чтобы повышать защищаемость, так сказать, аспирантов. И мы забываем о том, что наука пишется не для роботов, эти директивы, а науку делают люди,

причем люди молодые. И поэтому всевозможные взбрыки в амбициях, поисках себя, к сожалению, и со здоровьем тоже, это весьма усложнило и продлило, скажем так, Ольгины усилия в выполнении этого проекта. Но, тем не менее, должен отметить, что конфликтов у нас никогда не было. И здесь, опять же, большой плюс к коммуникативным способностям, мы всегда находили какой-то компромисс. И вот, в конце концов, получилась вполне цельная, законченная работа, неплохо опубликованная. Которая, я считаю, вполне достойна кандидатской диссертации. И прошу членов диссертационного совета проголосовать «за» присуждение Ольге Юрьевне искомого звания. Спасибо.

Мирошников А.И., председатель: Спасибо! Юрий Николаевич, пожалуйста.

Уткин Ю.Н., врио ученого секретаря: Первым идёт у нас заключение Института биоорганической химии Российской академии наук (*зачитывает положительное заключение организации, где выполнялась диссертация*). Первый раздел посвящен персональным данным, которые здесь уже излагались, поэтому я прошу разрешения его не зачитывать. Далее идет актуальность темы исследования. Распространение множественной лекарственной устойчивости патогенов группы ESKAPE представляет значительную проблему для мирового здравоохранения. Возможным компонентом антимикробной терапии инфекций, вызванных резистентными штаммами данных видов бактерий, могут случить литические бактериофаги. Одним из наиболее успешных патогенов, ассоциированных с внутрибольничными инфекциями по всему миру, является *A. baumannii*. Проблема распространения устойчивых практически ко всем классам антибиотиков госпитальных штаммов *A. baumannii* остро стоит и в нашей стране. По данным многоцентровых исследований более 80 % нозокомиальных штаммов *A. baumannii* устойчивы карбапенемам. Более 20 % из всех исследованных штаммов чувствительны только к колистину. Таким образом, выделение и изучение литических бактериофагов, специфически активных в отношении данного патогена, имеющих потенциал к использованию в медицинской практике, становится перспективным направлением научной деятельности. Рациональным подходом к фаготерапии представляется использование персонализированных коктейлей бактериофагов. Создание локальных коллекций всесторонне охарактеризованных литических бактериофагов, наряду с работами, проливающимися светом на молекулярные механизмы, лежащие в основе фаговой инфекции, позволит значительно упростить подбор компонентов таких препаратов и оптимизировать методы фаготерапии. Далее идет раздел, кратко излагающий содержание работы, которую мы сделали. Вот здесь уже слышали, прошу разрешения его не зачитывать. Далее, теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные по характеристике бактериофагов вносят вклад в формирование общей картины, касающейся классификации, систематизации и изучения геномного разнообразия вирусов,

инфицирующих *A. baumannii*. Обнаруженный в ходе исследования бактериофаг *Aristophanes* стал первым представителем ранее не описанного рода вирусов внутри подсемейства *Beijerinckvirinae*, прошу прощения если ошибся, семейства *Autographiviridae*. Бактериофаги, далее перечисляется их названия, имеют потенциал использования в качестве компонентов персонифицированных коктейлей для фаготерапии инфекций, возбудителями которых является штаммы *A. baumannii*, соответствующих капсульных типов. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает и подтверждается тем, что исследование проведено с использованием современных методов: микробиологических (выделение бактериофагов из объектов окружающей среды, культивирование и очистка препаратов фагов, определение параметров фаговой инфекции, определение специфичности бактериофагов), молекулярных (очистка фаговой ДНК, секвенирование геномов фагов методом NGS, подбор праймеров и клонирование выбранного участка генома фага в плазмидный вектор, наработка и очистка рекомбинантного белка), биофизических (метод ЯМР) и биоинформатических (анализ геномов фагов, построение филогенетического дерева). Кроме того, достоверность результатов работы подтверждена публикациями в международных научных рецензируемых журналах, в том числе входящих в 1 и 2 квартиль по Scopus. Результаты работы также были представлены на двух конференциях. Личное участие соискателя. Исследования в рамках диссертационной работы проводились с 2017 по 2022 г, при этом автором были выполнены анализ научной литературы по теме исследования; выделение бактериофагов из речной и сточной воды; получение очищенных препаратов бактериофагов; получение очищенных препаратов рекомбинантных фаговых полисахарид-деполимеризующих ферментов; обобщение полученных результатов. Разработка концепции исследования проводилась автором совместно с научным руководителем данной работы членом-корреспондентом РАН, доктором химических наук Константином Анатольевичем Мирошниковым. Выполнение данной работы требовало кооперации между несколькими научными группами. Секвенирование геномов выделенных бактериофагов, осуществлялось совместно с сотрудником лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Электронная микроскопия была выполнена совместно с сотрудниками кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ имени Ломоносова. Эксперименты, связанные с определением структуры капсульных полисахаридов и продуктов их расщепления под воздействием фаговых ферментов методом ЯМР, были выполнены совместно с сотрудниками лаборатории химии углеводов и биоцидов Института органической химии РАН. По теме работы опубликовано шесть научных статей в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах РИНЦ, Scopus и Web of Science,

а также результаты работы были представлены на 2-х научных конференциях. Далее приводится список научных работ и тезисов конференций. Диссертационная работа Тимошиной соответствует заявленной специальности «молекулярная биология» и отрасли науки «биологические науки». Диссертационная работа прошла проверку на оригинальность и отсутствие заимствований, соблюдены требования, установленные п. 14 (об отсутствии заимствований без ссылок на источник и авторов) "Положения о присуждении ученых степеней". Материалы диссертации изложены в шести научных публикациях, которые, соответствуют требованиям пунктов 11-13 "Положения о присуждении ученых степеней". Диссертация «Бактериофаги *Acinetobacter baumannii* семейства *Autographiviridae*: ферментативное взаимодействие с полисахаридами» Тимошиной Ольги Юрьевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология. Заключение принято на открытом заседании Отдела молекулярной биологии и биотехнологии растений ИБХ РАН. Присутствовало на заседании 12 человек. Результаты голосования: "за" - 12 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 1 от 29 сентября 2022 года. Секретарь заседания научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики Симонова, зам. директора ИБХ РАН Ямпольский, утверждено директором ИБХ РАН академиком Габитовым Александром Габитовичем.

Так, и далее отзыв ведущей организации (*зачитывает положительный отзыв ведущей организации - Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации*). Актуальность темы выполненной работы. Смертность от заболеваний, вызванных устойчивыми к действию антибиотиков бактериями, к 2050 году сможет превысить смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Причинами распространения антибиотикорезистентности называют нерациональное и бесконтрольное применение противомикробных препаратов в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. Всемирная организация здравоохранения выделяет список глобально приоритетных групп устойчивых к антибиотикам бактерий, в отношении которых необходима разработка новых противомикробных препаратов. К критически высокому уровню приоритетности относят широко лекарственно устойчивые грамотрицательные бактерии, в первую очередь резистентный к карбапенемам *A. baumannii*. Всё увеличивающаяся экспансия устойчивых ко всем антибиотикам кроме колистина штаммов этой бактерии в отделениях реанимации и интенсивной терапии госпиталей по всему миру создает существенную угрозу глобальному благополучию. Одним из перспективных направлений борьбы с лекарственно устойчивыми нозокомиальными штаммами этой

бактерии представляется использование сочетанной антибиотико- и фаготерапии. Рациональным подходом к применению бактериофагов в клинической практике на данный момент представляется использование персонифицированных коктейлей, сформированных из фагов, специфичных к индивидуальным изолятам бактерии, выделяемых от пациента в процессе инфекции. Создание локальных коллекций строго литических бактериофагов позволит упростить подбор компонентов фаговых коктейлей под каждый конкретный случай заболевания. Подавляющее большинство известных на данный момент бактериофагов, инфицирующих *A. baumannii*, являются вирусами с коротким несократимым хвостом, первичными рецепторами которых на поверхности бактериальной клетки являются капсульные полисахариды. Данный факт обусловлен наличием у этих бактериофагов хвостовых шипов сложной структуры, обладающих ферментативной активностью. Изучение разнообразия капсульных полисахаридов *A. baumannii* и бактериофагов, способных специфически поражать штаммы соответствующих капсульных типов, таким образом, может служить основой для формирования коллекций литических бактериофагов, имеющих потенциал применения в фаготерапии. Далее идёт раздел об общей характеристике и краткое содержание работы, которое мы здесь уже заслушали. Научная новизна и научно-практическая значимость результатов. В ходе диссертационной работы были впервые выделены из объектов окружающей среды 9 ранее неизвестных литических бактериофагов, специфически инфицирующих штаммы *A. baumannii* капсульных типов. Для исследуемых бактериофагов установлены основные фенотипические характеристики; параметры инфекционного процесса; полная нуклеотидная последовательность и структура фаговых геномов; таксономическое положение на основе биоинформатического анализа и данных электронной микроскопии; определены механизмы, лежащие в основе ферментативной активности белков хвостового шипа исследуемых бактериофагов. Полученные данные вносят вклад в формирование общей картины геномного разнообразия вирусов, инфицирующих *A. baumannii*. Все описываемые бактериофаги, за исключением фага Aristophanes, имеют потенциал использования в качестве компонентов препаратов для фаготерапии. Бактериофаг Aristophanes, при этом, является первым представителем ранее неопisanного рода вирусов внутри подсемейства *Beijerinckvirinae* семейства *Autographiviridae*. Достоверность результатов работы подтверждена публикациями в международных высокоимпактных научных рецензируемых журналах. По теме работы опубликовано 7 научных статей в международных научных изданиях, индексируемых в базах РИНЦ, Scopus и Web of Science, а также двух тезисов докладов на конференциях. Исследование проведено на высоком методологическом уровне. Используемые в ходе работы методики современные, актуальны и адекватны поставленным задачам. Вопросы и замечания:

1) На с. 68 диссертации отмечено, что специфичность бактериофагов оценивали на панели из 51 штамма *A. baumannii*, но на с. 72 написано, что панель включала в себя 52 штамма. В таблице 3 приводится 52 штамма. Хотелось бы понять, сколько штаммов было в панели.

2) В тексте диссертации есть небольшое количество грамматических ошибок и опечаток. Например, в таблице 3 вместо «GenBank» написано «GeneBank», на с. 81 вместо «к капсульным типам K2 и K93» написано «к капсульным типам K2 and K93», на с. 82 вместо «от 40 966 до 42 013 п.н.» указано «от 40,966 до 42,013 п.н.». В диссертации приводится 6 статей, опубликованных по теме диссертации, а в автореферате их уже 7. Страница 93 в печатном варианте диссертации дублируется.

3) Содержание пар GC в геномах фагов APK составляло 39,2-39,4%, что близко к 39% GC для *A. baumannii*. А для фага *Aristophanes* содержание пар GC было заметно выше, составив 42,5%. Есть ли у автора гипотезы или возможные объяснения этого факта?

4) На с. 67 для части штаммов *A. baumannii* указаны сиквенс-типы, а для части (D4, AB5256) - нет. Для этих штаммов нет соответствующих данных или же они просто не указаны? Как считает автор, какая из двух используемых схем типирования более распространена?

Заключение. Диссертационная работа Тимошиной Ольги Юрьевны «Бактериофаги *A. baumannii* семейства *Autographiviridae*: ферментативное взаимодействие с полисахаридами» соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней", а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология. Отзыв на диссертационную работу Тимошиной Ольги Юрьевны обсужден и одобрен единогласно на семинаре института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии (протокол № 5 от 14 сентября 2023 г.). Подписано Припутневич Татьяной Валерьевной, директором института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, доцентом. И утверждено директором Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации академиком Сухих. Есть замечания.

Мирошников А.И., председатель: Ольга Юрьевна, отвечайте.

Тимошина О.Ю., соискатель: По поводу замечаний. Действительно панель включала 52 штамма *A. baumannii* различных капсульных типов, и в одном из мест допущена опечатка, что это был 51 штамм. Действительно их было 52, я согласна с этим вопросом, этим замечанием. Второй пункт из замечаний был по поводу опечаток, я опять-таки согласна со всеми замечаниями. И отдельно здесь вынесен вопрос о том, что в автореферате упомянуто

семь статей, опубликованных по результатам работы, а в основном тексте диссертации шесть опубликованных статей. Действительно, на момент предзащиты было опубликовано шесть статей, и одна из статей была подана в журнал и находилась на моменте проверки рецензентами. Соответственно, поэтому сложилась вот такая ситуация. По поводу того, что в печатном варианте дублируется одна из страниц. К сожалению, мной была допущена такая оплошность, что, действительно, в ведущую организацию попал экземпляр с двумя страницами номер 93. Однако в официальных экземплярах, которые содержат... которые были отданы в библиотеки, уже всё было исправлено. И эти экземпляры были нормальными. Вопрос о том, что для фага *Aristophanes* содержание пар GC было заметно выше по сравнению с остальными выделенными бактериофагами. Это вопрос дискуссионный. К сожалению, мы не можем однозначно определить происхождение данного бактериофага, его эволюцию. Возможно, данные бактериофаг ранее инфицировал какие-либо другие бактерии, и, в связи с этим, состав GC мог бы отличаться. А потом в процессе эволюции он уже приспособился к *A. baumannii*. Про схемы мультилокусного сиквенс-типирования. Действительно, используется несколько различных подходов, в частности, наиболее распространёнными являются две схемы мультилокусного сиквенс-типирования — это пастеровская и оксфордская схемы. Наиболее распространённой... Большее количество данных по оксфордской схеме типирования. Однако оксфордская схема по сравнению с пастеровской... Ну то есть, на гены, используемые в этой типирования. Эти гены более подвержены рекомбинации, поэтому у этой схемы также есть ряд ограничений. А у нас в России, в Смоленске, в НИИ антимикробной химиотерапии был предложен свой подход *snr*-типирования по генам, используемым в обеих схемах мультилокусного сиквенс-типирования, и на данный момент этот подход на территории России является доминантным.

Мирошников А.И., председатель: Спасибо.

Тимошина О.Ю., соискатель: Спасибо.

Мирошников А.И., председатель: Так, отзывы на автореферат.

Уткин Ю.Н., врио ученого секретаря: Поступило два отзыва на автореферат (*зачитывает оба положительных отзыва на автореферат*). Один из них, подписанный заведующим лабораторией молекулярной микробиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктором медицинских наук Чеботарем, полностью положительный. А во втором отзыве содержатся замечания. Вопросы терапии инфекций, вызванных *A. baumannii*, находятся в центре интереса для широкого круга специалистов - мне кажется, можно было бы посвятить абзац текста вопросу появления этого относительно нового

патогена и превращению его из безобидной почвенной бактерии в значительную угрозу для здравоохранения, о необычно широком разнообразии капсульных типов и пр. Также несколько смущает термин «исчерпывающе охарактеризованный» по отношению к биологическим объектам. Мне кажется, уместнее было бы сказать «полно охарактеризованный в связи с задачами исследования». В разделе «Положения, выносимые на защиту» уместно было бы указать тип деацетилируемого ферментами фага капсульного полисахарида. В тексте встречаются жаргонизмы и опечатки (стр. 7 - «деполимеризующий», стр. 10 - «высоко специфичны», стр. 14 - «ранее неопisanного», стр. 17 - «перечень связей» вместо «перечень химических связей» и др.). На странице 9 мысль автора оборвалась - «динамика инфекционного процесса... существенно отличалась», при этом требуются усилия понять, от чего именно она отличалась. На странице 13 автор вводит термин «фриунавирuсы» без предварительной расшифровки. Рисунок 5, возможно, выиграл бы от изменения варианта графического представления кладoграммы. Однако указанные неточности не снижают научной значимости работы и являются довольно обычными в практике. Однако их отсутствие улучшило бы впечатление от автореферата. Они не являются критическими или как-то принципиально изменяющими смысловую часть работы. Второй отзыв подписан кандидатом биологических наук, старшим научным сотрудником лаборатории вирусов микроорганизмов Института микробиологии им. С.Н. Виноградского Куликовым Евгением Евгеньевичем. Оба отзыва рекомендуют диссертацию к защите.

Мирошников А.И., председатель: Ольга Юрьевна, ну развеите их смущение!

Тимошина О.Ю., соискатель: Я хотела бы сказать, что, да, я согласна что текст автореферата, действительно, содержит некоторые опечатки и, возможно, жаргонизмы. Наверное, термин «фриунавирuсы», написанный на русском языке, а не латынью, стоило бы заменить на общепринятый. В целом, согласна со всеми замечаниями. Спасибо.

Мирошников А.И., председатель: Спасибо! Так, теперь оппоненты. Алексей Геннадьевич Прилипов, доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики из Центра Гамалеи, будьте добры...

Прилипов А.Г., официальный оппонент: Глубокоуважаемый президиум, уважаемые коллеги. Разрешите познакомить вас с отзывом официального оппонента на диссертационную работу Тимошиной Ольги Юрьевны, «Бактериофаги *A. baumannii* семейства *Autographiviridae*: ферментативное взаимодействие с полисахаридами», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «молекулярная биология». Если вы позволите, я не буду зачитывать достаточно формальный отзыв и говорить о том, о чем многократно тут уже было сказано, о значимости проблемы, о каких -то вещах, которые формально касаются этой работы. Я

хотел бы вас познакомить со своим личным впечатлением от этой работы и рассказать обо всем своими словами, официальная часть записана на бумаге и передана. Первое, что я хотел бы отметить, эта работа хорошо и грамотно написана прекрасным русским языком. Для оппонента это большое счастье, потому что, когда читаешь диссертацию и еще одновременно замечаешь ошибки, их выправляешь, это приводит, ну, скажем так, настраивает...

Мирошников А.И., председатель: Что, русского языка не знают?

Прилипов А. Г., официальный оппонент: *(Излагает отзыв, отзыв положительный)*. Вы знаете, я вам скажу так. Я не могу сказать, что сотни работ прооппонировал. Конечно, нет. Но один раз мне в руки попала работа, и, выступая, первый вопрос, который я задал человеку: «Что у вас было по русскому языку в школе?». Потому что, ну, там, «жи-ши пиши через и», я про это не говорю, но, когда на одной странице ты видишь слово «интрон», написанное четырьмя разными вариантами, ни один из них не является правильным, вот большего я, наверное, не видал. Но эта работа совершенно другая, она приятно читается, минимальное абсолютно количество каких-то орфографических ошибок. Она написана хорошим приятным языком, который позволяет прочитать ее и быстро понять специфику этой работы. Потому что, понятно, что каждый раз это не совсем то, чем ты непосредственно занимаешься. Это первое. Второе, что я хотел бы отметить. Я всегда, оппонировав работы, оцениваю их с двух точек зрения. Первая точка зрения заключается в следующем. Так как я работаю в области вирусологии, и постоянно большое количество людей пытается решить свои задачи следующим образом. Я не беру тех, которые ничего не смотрели, ничего не читали и не опираются на опыт предшественников, а пытаются с нуля что-то свое развить. Это, конечно, не самый умный подход. Второй подход, очень часто встречающийся, заключается в том, что человек находит статью по какой-то близкой тематике, или все тоже самое примерно сделано где-то за границей, в Америке, на их выборке, – и оттуда берет всё: праймеры для ПЦР, методики, там, режимы ПЦР, там, участки геномов, которые он просматривает, мутации, которые он отслеживает. И дальше получается следующее. Так как, во-первых, штаммы и бактерий, и вирусов, распространенные в разных местах нашей Земли, очень часто отличаются. Кроме того, бывает временной лаг, когда время прошло прилично, уже изменились последовательности. И еще далее начинаются такие танцы, когда вот «я взяла все как у них, а у меня что-то тут не идет, почему-то фрагменты не ПЦРятся» или что-то такое. И вот этот подход, он в таких областях, которые связаны с изменяющимися по времени и по территории вещами, он не самый удачный. Самые лучшие работы, и я высоко их оцениваю, и оцениваю высоко тех людей, которые их проводили, заключаются в следующем. Что они изучили все работы в данной области, но дальше методический аппарат технический они

подобрали нацеленно и адаптированно исключительно к тому, что они хотят получить, а именно к своей работе. Если им нужны не те участки геномов, а другие, они поработали. Если те праймеры не подходят, они выбрали другие праймеры. И, фактически, они сфокусировали те методы для достижения именно той цели, которая им нужна. Это первый критерий. Второй критерий, он тоже очень явный и видимый в любой работе, заключается в следующем. Когда человек получил результаты, он их начинает обрабатывать, и из них получает какие-то выводы, знания, обсчеты, понимание ситуации в целом. Вот если человек эту исходную руду выпотрошил таким образом, что после него уже идти там и выкапывать кому-то и что-то публиковать практически невозможно, это тоже является прекрасной характеристикой работы. Но и не следует забывать, что кандидатская диссертация является квалификационной работой, которая показывает уровень соискателя не только в техническом аппарате, который он применяет, не только в уровне тех методов, которые он использует, но и еще, тут, конечно, большое влияние имеет научный руководитель. И в самом понимании постановки задачи, и в понимании того, что же я хочу получить в конце. И, ну, совсем хорошо, если человек может себя представить в конце этой работы, представить, что вот я в конце, и у меня все получилось, я все это сделал. Что я с этого имею и что мне позволит, в какую сторону продвигать себя, или другие направления дальше. Вот это совсем замечательная характеристика. Теперь вот то, что я сказал, я хотел бы применить к работе Ольги Юрьевны. Я должен сказать, что по уровню техническому и по постановке задачи все сделано очень хорошо. Кроме того, я хотел бы отметить следующее. Что большим трудом всегда для решения такого рода задач является подбор исходной коллекции. Это первое. Штаммы, которые были собраны и представлены в очень хорошей представительности, которые позволяли использовать различные виды липополисахаридов, различные типы, то есть они были собраны в лаборатории, они были доступны. И второе – бактериофаги. Бактериофаги были выделены самостоятельно, они не были взяты в какой-то другой коллекции, не были перенесены. То есть, Ольга Юрьевна, с помощью своих коллег, наверное, она все это сделала новое. Насколько мне известно, коллекции бактериофагов такого профиля которые направлены против *A. baumannii*, их, по факту, не существует. То есть, если они где-то есть, – это в каких-то лабораториях кто-то держит свое. Это невозможно пойти куда-то и взять. То есть, пришлось это делать и добывать все это самим. То есть, вот то, что обычно характеризуется как научная новизна и практическая ценность, вот она во многом заключается в том, что многие вещи находятся *de novo*. И потом они полностью характеризуются и возможны к дальнейшему применению. Все это меня очень сильно подкупило в этой работе, потому что тут есть два фактора. Первый, что я практически всю жизнь занимаюсь с различными изолятами вирусов, которые изолируются в разных местах, в разное время, из каких-то коллекций. И я

хорошо понимаю, насколько непросто это, выстроить эту базу. Второе, я должен сказать, есть личная причина, потому что у меня сейчас проблемы у моего отца, и мне нужно подбирать бактериофаги для того, чтобы... Ну, там другая бактерия, там *Klebsiella pneumoniae*. Для того, чтобы сделать персонифицированную медицину, для своего отца. Вот, естественно, я плотно консультируюсь с сотрудниками лаборатории, которые мне помогают, но поскольку я исходно сам... Кандидатская диссертация у меня была по бактериофагу T4, я еще не совсем все забыл. Мы находим общий язык. Подытоживая все вышесказанное, я должен сказать следующее. Я высоко оцениваю качество этой работы, я очень высоко оцениваю ту логику, по которой она была выстроена, которая начиналась с того, что мы хотим, что у нас есть, где это взять, откуда выделить и каким образом сделать. Второе, уровень методов, которые были использованы, то есть полногеномное секвенирование, ЯМР и все остальное. Научный руководитель сказал, что это заслуга Ольги Юрьевны, она выстраивала коммуникации, но я, как руководитель лаборатории, понимаю, что исходно это заслуга научного руководителя. Но, тем не менее, все это было сделано. Эти непростые контакты с разными лабораториями, которые отвечают каждый за свой метод, он очень специфичен, и в одной лаборатории нельзя все это сделать, - они были выстроены, что позволило провести эту работу на очень высоком уровне. Именно достижения конечных результатов и полной характеристики того, что было получено и было выделено. На это приятно смотреть. Это уже касается, ну, второй, второй оценочной категории: насколько полно было охарактеризовано то, что было получено. Эту часть я тоже оцениваю крайне высоко. Придираться мне, по большому счёту, не к чему, но чуть-чуть надо. Поэтому единственное, что мне не понравилось, это формулировка выводов. Мне... На самом деле, это такое место, к которому оппонент почти всегда может придаться в любой диссертации. Вот почему. Потому что выводы часто пишутся не как выводы, а как отчёт о проделанной работе. То есть «было проделано то-то и то-то, было отсеквенировано столько-то геномов, в GenBank заложено там вот так-так». Это не вывод, это отчёт о проделанной работе. И, по большому счёту, всё то же самое можно написать, но, чтобы это выглядело как научный вывод, а не тот отчёт, который предоставляется начальству. По поводу проведения работы в течение какого-то времени лаборатории. Вот в качестве примера я должен представить следующее. Вот, например, выводы 1 и 2. Первый. «В ходе представленной работы была сформирована коллекция из девяти ранее неизвестных литических бактериофагов, специфические инфицирующие штаммы *A. baumannii* капсульных типов таких-таких-таких. Выделенные фаги, за исключением бактериофага Aristophanes, получили название в соответствии с номером капсульного типа штамма хозяина». И второй. «Изучены биологические и молекулярно-генетические характеристики выделенных бактериофагов. На основе биоинформатического анализа

показано, что бактериофаги такие-такие являются представителями рода *Friunovirus*, а фаг, такой и такой, являются представителями рода... Aristophanes - первым представителем ранее неопisanного рода вирусов внутри подсемейства *Beijerinckvirinae*». Вот так вот. Полагаю, что лучше, вот все то же самое, абсолютно та же информация, но сформулировать ее следующим образом. К примеру, первый вывод: «9 ранее неизвестных литических бактериофагов, специфически инфицирующих штаммы *A. baumannii* капсульных типов (...) получили название в соответствии с номером капсульного типа». Или второй: «показано, что бактериофаги, такие и такие, являются представителями рода *Friunovirus*, а фаг Aristophanes - первым представителем ранее неопisanного рода». То есть вопрос скорее к формулировкам, но. Вот просто это, вот просто лучше выглядит. Больше у меня, по большому счету, никаких претензий нет, и я сейчас зачитаю вот эту мантру, которую я должен сказать. Пропускаю даже то, что прекрасная работа была опубликована в семи статьях, в двух докладах. Но это все уже здесь многократно звучало, я не буду на этом останавливаться. Диссертационная работа Тимошиной Ольги Юрьевны «Бактериофаги *Acinetobacter baumannii* семейства *Autographiviridae*: ферментативное взаимодействие с полисахаридами», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология соответствует критериям (в том числе пункту 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539; 26.09.2022 №1690), а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология. Большое спасибо за внимание!

Мирошников А.И., председатель: Спасибо большое, Алексей Геннадьевич. Ольга, будете оправдываться? Нет? Согласитесь? Да. Хорошо. Значит, слово предоставляется второму оппоненту Юлии Александровне Захаровой, заместителю директора Института дезинфектологии из центра Эрисмана.

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Глубокоуважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета. Прежде всего, разрешите вас поблагодарить за возможность сегодня здесь выступить впервые оппонентом в вашем учреждении. Удивительно. Конечно, очень тяжело...

Мирошников А.И., председатель: Ну, лиха беда начало!

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Спасибо. Конечно, очень тяжело выступать, наверное, последней. После того, как было очень много сказано. Но я постараюсь осветить свой отзыв сегодня кратко. (*Излагает отзыв, отзыв положительный*). Совершенно очевидно, что в современных условиях тема эффективности антимикробной терапии

является наиболее актуальной. Всемирная организация здравоохранения признала эту проблему глобальной, и в настоящее время в Российской Федерации реализуется план по сдерживанию антибиотикорезистентности до 2030-го года. Уважаемые коллеги, разрешите мне больше не останавливаться на актуальности, все было прекрасно сказано. Совершенно очевидно, что данная диссертационная работа, посвященная такой актуальной теме, и те задачи, которые были в ней поставлены, решены. Я хотела бы лишь сегодня остановиться, наверное, не сколько на теоретической части, хотя она бесспорна: работа носит фундаментальный характер, вносит большой вклад в современную классификацию бактериофагов, которая построена на генетической структуре. Это очень важно для систематизации этих уникальных вирусов. Ну и, конечно же, значимость определяется глубоким пониманием молекулярных основ биологического процесса взаимоотношения хозяин-паразит, что очень важно. Я хотела сегодня, наверное, как бывший практикующий врач, который 30 лет отработал в системе здравоохранения, и чья кандидатская и докторская диссертации были посвящены разработке новых препаратов и изучению бактериофагов, конечно, остановиться на практической части данной работы. Хочу напомнить, наверное, вы все знаете, что основным производителем препаратов бактериофагов у нас является научно-производственное объединение «Микроген». И на производственных базах этого учреждения сформированы большое количество и штаммов продуцентов бактериофагов, и самих бактериофагов. И сегодня очень многое говорили о персонализированной медицине и об использовании персонализированных бактериофагов. Я хочу сказать, что основным подходом при выборе фагов и их оптимизации является принцип избыточности. И, конечно, в этой связи созданная коллекция литических бактериофагов, которая специфична к штаммам различных капсульных типов, она, несомненно, будет оптимизировать выбор отдельных фагов при создании комплексного препарата. И, конечно же, это будет сделано при инфекциях, обусловленных панрезистентными штаммами микроорганизмов. Тем более, на одном из предприятий НПО «Микроген» в городе Перми в настоящее время проходит апробация нового препарата бактериофагов «Ацинетобактер-синегнойный». И выпуск этого препарата планируется не только для использования среди пациентов, но и в качестве средств профилактической дезинфекции. А вы знаете, что фаги можно использовать и во внешней среде. Развивая тему персонализированных бактериофагов, я хочу сказать, что данная тематика развивалась еще начиная с 80-х годов. И академик РАН, профессор, доктор медицинских наук Василий Геннадьевич Акимкин, наверное, одним из первых начал использовать персонализированные бактериофаги. Хочу отметить, что персонализированные фаги, их используют не только для конкретного пациента, но и в конкретном медицинском учреждении. Поскольку все мы знаем, что, конечно, высокий уровень заболеваемости

обусловлен внутрибольничными или госпитальными штаммами. Именно тогда им впервые был использован такой персонализированный, или адаптированный, бактериофаг против *Salmonella typhimurium*. Лично мы в перинатальном центре использовали такие персонализированные фаги в акушерском родильном отделении. И нам удалось существенно снизить, более чем в 5-10 раз, заболеваемость и среди родильниц, и среди новорожденных. Что касается бактериофагов *A. baumannii*, хочу отметить, что производитель столкнулся с очень большой проблемой при производстве препарата, поскольку фаг обладает узко специфической направленностью. И на сегодняшний день, если по другим фагам коллекция на предприятиях насчитывает около, допустим, 50, даже 100 бактериофагов, то бактериофагов *A. baumannii*, к большому сожалению, только два. И поэтому вот эта уникальная коллекция, которая была собрана Ольга Юрьевной в ходе диссертационного исследования, конечно, она, я думаю, что должна повысить эффективность фаготерапии и использование в качестве такого вот персонализированного метода. Уважаемые коллеги, разрешите мне при освещении основного раздела диссертационной работы особо не останавливаться на конкретных каких-то деталях. Я хотела бы особо, конечно, отметить содержательность раздела литературного обзора, который изложен на 50 страницах. Ну и, конечно, я бы хотела особо отметить, что при изучении как самой диссертации, так и рукописи автореферата каждый, конечно, оппонент сталкивается с какими-то незначительными пометками, неточностями. О них сегодня было уже сказано выше. Но, как правило, вот все эти моменты оппоненты начинают отражать только тогда, когда работа в научном и методическом плане не вызывает никаких сомнений. Поэтому у меня данная работа, конечно, тоже не вызвала никаких сомнений. Хочу сказать, что она меня поразила, действительно, очень большой глубиной, целостностью восприятия материала. Ну а те неточности, которые были отмечены, я их тоже отметила в своем письменном отзыве. Я, разрешите, сегодня на них останавливаться не буду. В заключении, еще раз хочу отметить, что действительно работа суперактуальная, имеет очень большую новизну, высокий методический уровень. Безусловно, диссертант в ней решил все поставленные задачи. И в заключении, конечно, мне хотелось бы получить ответы на три вопроса. Они тоже касаются больше, наверное, практической части. Первый вопрос. Какой, на ваш взгляд, механизм предпочтителен для бактериофагов при взаимодействии с клеткой грамотрицательных микроорганизмов? Это классическая диполимеразная активность или деацетилирование экзополисахаридов? Второй вопрос посвящен вопросу, можно ли в будущем использовать выделенные и охарактеризованные вами бактериофаги рода *Friunovirus* с диагностической эпидемиологической целью, например, при внутривидовом типировании возбудителя? Ну и третий вопрос. Он касается нового открытого бактериофага *Aristophanes*. Каковы же перспективы его использования?

Ну разрешите зачитать заключение. Диссертационная работа Тимошиной Ольги Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук бесспорно является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, посвященной полной, в том числе молекулярной биологической, характеристике впервые выделенных бактериофагов *A. baumannii*, определению их таксономического положения, получению и оценке механизма действия рекомбинантных полисахарид-деполимеризующих ферментов, по своей актуальности и научно-практической значимости объема выполненных исследований, новизне, ценности полученных результатов и научных положений данная работа полностью соответствует всем критериям, в том числе пункту 9, установленным Положением по присуждению ученых степеней, а сам диссертант заслуживает присвоение искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 Молекулярная биология. Благодарю за внимание.

Мирошников А.И., председатель: Спасибо, Юлия Александровна. Вопрос. Скажите, пожалуйста, а вот у нас в стране есть какая-нибудь вот одна коллекция общая фагов, нет? «Микроген» — это же производитель?

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Да, это коммерческое предприятие. К большому сожалению, у нас нет ни коллекции бактериофагов единой, ни коллекции штаммов-продуцентов. И хочу сказать, что на научно-практических конференциях ставятся эти вопросы. В частности, на Конгрессе по ИСМП я выступала с докладом и предлагала именно на всероссийском уровне создать вот такие коллекции. И в том числе с полной характеристикой, то есть и с определением генома.

Мирошников А.И., председатель: А вот скажите, насколько я знаю, что еще был создан институт когда-то до войны, по-моему, в Грузии, благодаря генералу Смирнову, да?

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Ну, в Грузии это центр Элиавы. Да, его основали в 30-е годы еще.

Мирошников А.И., председатель: Он не военный был, да?

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Нет. Не военный.

Мирошников А.И., председатель: А вот ваш институт, дезинфектологии, в общем, способен организовать такую коллекцию фагов?

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Я думаю, что такая коллекция будет сформирована, но, скорее всего, на базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, который возглавляет Василий Геннадьевич Акимкин, академик, поскольку там они имеют возможность заниматься полногеномным секвенированием, и у них...

Мирошников А.И., председатель: А вы где имеете?

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Ну, пока что у нас институт находится в таком состоянии, что нет.

Мирошников А.И., председатель: Нет, ну, с другой стороны, фаги они же хранятся очень хорошо. Это же не микроорганизмы, которых тоже пересевать, а фаги они же, по-моему...

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Для того, чтобы хранить вирусы живые, необходимо иметь штаммы-продуценты бактериофага. Вот, поэтому здесь, конечно, должна быть очень хорошая современная база, и должна быть микробиологическая лаборатория и коллекция.

Мирошников А.И., председатель: Спасибо.

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Ну, к этому мы будем стремиться.

Мирошников А.И., председатель: Спасибо.

Захарова Ю.А., официальный оппонент: Спасибо.

Мирошников А.И., председатель: Ольга Юрьевна, будете отвечать?

Тимошина О.Ю., соискатель: Спасибо большое, Юлия Александровна. По поводу единой коллекции мне также хотелось бы прокомментировать, что работы с бактериофагами ведутся в разных институтах. Роспотребнадзора и Минздрава. И, в том числе, есть некие противоречия политические, поэтому, на данный момент, действительно, единой российской коллекции не существует. По поводу вопросов Юлии Александровны. Позвольте начать с последнего, перспектива применения бактериофага *Aristophanes*... Собственно, он представляет скорее больше научно-теоретическое значение, чем практическое значение. Это связано с его биологическими параметрами, такими как очень низкая скорость адсорбции и очень низкий выход фаговых частиц на одну инфицированную клетку, что делает его неоптимальным выбором для формирования коктейлей бактериофагов для терапии. Второй вопрос был посвящен тому, имеют ли перспективы применения выделенные бактериофаги в качестве диагностических инструментов для эпидемиологических целей при внутривидовом типировании возбудителя. Действительно, типирование может проходить с использованием бактериофагов. У этого метода, способа, есть свои ограничения, в том числе, включающие использование высоких титров бактериофагов. Для этого требуются высокоспецифичные бактериофаги. *Aristophanes*, опять-таки, является, наверное, неоптимальным вариантом за счет своих биологических характеристик. Семь из выделенных бактериофагов, которые были высоко специфичны к своим штаммам-хозяевам, могли бы использоваться с такой целью. И вопрос о том, какой, на ваш взгляд, механизм предпочтителен для бактериофагов? Классическая деполимеразная активность или деацетилирование экзополисахаридов? Мы этого вопроса уже касались сегодня, и, на мой взгляд, действительно, да, деполимеразная активность является предпочтительным способом,

потому что бактериофаги, имеющие полисахарид-деполимеризующие ферменты эффективно расщепляют капсулу бактерий в то время, как деацетилазная активность приводит только к утере одного остатка, то есть не разрушает капсульный полисахарид, а делает его, вот в данном случае, линейным. И соответственно, деацетилирование ведёт к увеличению времени адсорбции бактериофага и, возможно, к уменьшению выхода фаговых частиц на клетку. Спасибо большое!

Мирошников А.И., председатель: Всё, спасибо. Так, следующим этапом у нас дискуссия. Кто-то желает выступить? Деева не вижу, значит, судя по всему, никто не готовил выступление. Так, следующий у нас вопрос. Заключительное слово вам! Оль, давайте, говорите слова благодарности.

Тимошина О.Ю., соискатель: Да, слов благодарности у меня очень много, так как работа была комплексной и в ней было задействовано большое количество народу. В первую очередь, конечно же, я хочу поблагодарить своего научного руководителя член-корреспондента Мирошникова Константина Анатольевича, и также выразить искреннюю благодарность Шнейдеру Михаилу Марковичу за руководство данной работой, методологическую и моральную поддержку на всех этапах выполнения данной работы. Также хотела поблагодарить всех сотрудников лаборатории молекулярной биоинженерии, в первую очередь Петра Евсеева за помощь в проведении биоинформатических исследований. Одним из двух двигателей работ, направленных на изучение бактериофагов *A. baumannii* в России, является Попова Анастасия Владимировна, кандидат биологических наук, которая также поддерживала меня на всех этапах выполнения данной работы, давала профессиональные советы, оказывала наставничество и помогала всеми возможными способами. Также хотелось бы выразить огромную благодарность людям, которые непосредственно участвовали в экспериментах. Это аспирантка МФТИ Щурова Анастасия, сотрудники лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора Михайлова Юлия и Шеленков Андрей. Отдельную благодарность хотела бы выразить доценту кафедры биоинженерии биологического факультета Соколовой Ольге Сергеевне. И, конечно, сотрудникам лаборатории химии углеводов Института органической химии РАН, в первую очередь Касимовой Анастасии, и отдельно заведующему лабораторией Книрелю Юрию Александровичу. Также я бы хотела выразить отдельную благодарность своим оппонентам за добрые слова, которые сегодня были высказаны в адрес работы. И отдельно хотела бы поблагодарить моих друзей и родственников, в частности Алену, которая присутствует здесь сегодня, и мою маму за моральную поддержку, которая способствовала написанию этой диссертации. Спасибо.

Мирошников А.И., председатель: Спасибо. Ну что, господа? Давайте проголосуем!

(идет тайное голосование)

Уткин Ю.Н., врио ученого секретаря: Протокол заседания счетной комиссии по результатам голосования по диссертации Тимошиной Ольги Юрьевны. Присутствовало на заседании 20 членов совета, роздано бюллетеней – 20, осталось неиспользованных – 10, оказалось в урне – 20, за – 19, против – нет, недействительных – 1.

Мирошников А.И., председатель: Так, кто за то, чтобы утвердить результаты работы счетной комиссии, прошу поднять руки. Так, кто против? Нет. Воздержавшихся? Нет тоже. Пожалуйста. Итак, у нас последний вопрос – это проект Заключения совета. Мы должны принять это заключение. Пожалуйста, Юрий Николаевич.

Уткин Ю.Н., врио ученого секретаря: Есть возражения или замечания?

Мирошников А.И., председатель: Возражения есть по поводу проекта заключения? У Николая Владимировича что-то есть? Пожалуйста.

(Бовин Н.В. предлагает внести незначительные редакторские правки текст заключения. С учетом этого диссертационный совет единогласно принимает заключение).

Мирошников А.И., председатель: Всем спасибо. Мы поздравляем защитившихся.

Председатель
Диссертационного совета

акад. РАН, д.х.н. Мирошников А.И.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников В.А.

