



**Федеральное бюджетное учреждение науки
«Государственный научный центр
прикладной микробиологии и биотехнологии»
(ФБУН ГНЦ ПМБ)**

Территория «Квартал А», д. 24, п. Оболенск, г.о. Серпухов,
Московская область, 142279

тел: (4967) 36-00-03, факс: (4967) 36-00-10

e-mail: info@obolensk.org, <http://www.obolensk.org>

ОКПО 78095326 ОГРН 1055011113772 ИНН 5077018190 КПП 507701001

№ _____

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФБУН ГНЦ ПМБ,
Академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

И.А. Дятлов



«10» июня 2026г.

Отзыв ведущей организации Федерального бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора о значимости диссертационной работы Жеребцова Антона Павловича на тему: «Получение рекомбинантного флагеллина *Pseudomonas aeruginosa* и исследование его иммунобиологических свойств», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа А.П. Жеребцова посвящена получению рекомбинантного флагеллина синегнойной палочки и исследованию его иммунобиологических свойств. Исследование базируется на данных литературы, свидетельствующих о распространении внутрибольничных инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, обладающей мультиустойчивостью к антимикробным препаратам. Это обстоятельство обосновывает актуальность разработки иммунобиологических препаратов, основываясь на изучении протективных свойств антигенов возбудителя. Учитывая наличие многочисленных факторов патогенности *P. aeruginosa*, в лаборатории

протективных антигенов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова в результате многолетних исследований получены рекомбинантные белки наружной мембраны, делеционный вариант экзотоксина А, а также слитые (гибридные) белки, обладающие иммуногенными свойствами, проявляющие защитные свойства от экспериментальной синегнойной инфекции. [А. А. Калошин и др. 2011, А. А. Калошин и др, 2018, Е. М. Зими́на, Н. А. Михайлова]. При разработке вакцинных препаратов важным является подбор адъюванта и в качестве перспективного в настоящее время рассматривают белок флагеллин. Он является основным структурным компонентом жгутика бактерии, а также антогонистом TLR5, участвующего в продукции противовоспалительных цитокинов, в индукции антиген-специфических IgG и IgA антител [Lin YJ et al, 2023; Cui B et al, 2018].

Поскольку иммуногенный потенциал флагеллина *P. aeruginosa* до конца не изучен, получение рекомбинантного флагеллина *P. aeruginosa*, исследование его иммунобиологических свойств, в том числе его адъювантных возможностей, в составе фьюжн-вакцин совместно с рекомбинантными антигенами. является оправданным и весьма актуальным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование Жеребцова Антона Павловича соответствует П.21 подпункт «в) переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровья сбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего иммунобиологических) и использования генетических данных и технологий» подраздела «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития» раздела III. Стратегические ориентиры и возможности научно-технологического развития Указа Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145 "О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации».

Степень разработанности темы исследования

Одним из наиболее перспективных направлений исследований в мире и в России, в частности, является использование высокоиммуногенных доменов флагеллина в качестве белкового носителя и/или адъюванта в составе вакцин против широкого спектра возбудителей инфекционных заболеваний. Золотым стандартом для применения в качестве адъюванта в вакцинных препаратах используют флагеллин рода *Salmonella enterica* [Г. А. Софронов и др. 2017]. В РФ фазу доклинических исследований проходит вакцина против ротавирусной инфекции, активный компонент которой — химерный белок FliCVP6VP8, содержащий в своем составе фрагмент флагеллина *S. typhimurium*. Проведенные исследования продемонстрировали иммуногенность и безопасность этой кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции [Е. А. Варюшина, и др. 2021].

Новизна исследования и полученных результатов

Автором проведена экспериментальная работа с использованием генно-инженерных технологий и впервые создан штамм-продуцент рекомбинантного белка FliC *P. aeruginosa*. Новизна подтверждена патентом Российской Федерации № 2793753 С1 от 05.04.2023.

Разработан оригинальный метод очистки рекомбинантного белка FliC *P. aeruginosa*, включающий последовательные этапы: получение телец включения, удаление примесей с использованием диализа, что обеспечивает получение не токсичного препарата со степенью чистоты 97,6 %.

Автором выявлены защитные свойства полученного рекомбинантного белка FliC на модели экспериментальной синегнойной инфекции у мышей, продемонстрированы адъювантные возможности рекомбинантного белка FliC при сочетанном введении с поверхностным антигеном *K. pneumoniae*.

Сыворотки, полученные в результате иммунизации мышей рекомбинантным белком флагеллином подавляли зону роста и биопленкообразование *P. aeruginosa* штамма PA-103 в экспериментах *in vitro*.

Впервые получены три гибридомы - продуцента моноклональных антител, взаимодействующие с одним участком молекулы рекомбинантного белка FliC, и показана перспектива их использования в ИФА, для детекции антигена.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование, проведённое Жеребцовым А.П., обладает высокой значимостью как с научной, так и с практической точки зрения. Полученные данные о свойствах рекомбинантного флагеллина *P. aeruginosa* расширяют представления о функциональном потенциале исследуемого белка. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что данный белок не токсичен и обладает выраженными антигенными свойствами, а также тенденцией к проявлению адъювантных свойств, что делает его перспективным кандидатом для разработки вакцин.

Штамм *E. coli* pQE-30-FliC - продуцент рекомбинантного белка FliC депонирован в коллекцию штаммов ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова и может быть использован в качестве производственного в технологии получения рекомбинантного белка при разработке вакцины против синегнойной инфекции.

Результаты диссертационного исследования рекомендованы в учебно-методическую и научно-исследовательскую деятельность.

Личный вклад автора

Жеребцову А.П. принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, проведении научно-информационного поиска по теме, формулировке цели и задач исследования, выполнении экспериментов, статистической обработке данных и обосновании ключевых положений диссертации.

Кроме того, соискатель активно участвовал в практической реализации результатов, включая подготовку научных публикаций, выступления на конференциях и написание текста диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Основные научные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Жеребцова А.П. внедрены в учебно-методическую и научно-исследовательскую деятельность кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Акт внедрения № 1 от 21.03.2025.

Полученные результаты могут быть использованы на предприятиях медицинской и фармацевтической промышленности занимающихся разработкой подобных продуктов бактериологического происхождения и диагностических препаратов с применением метода ИФА. Использование новых типов адъювантов, предоставляет дополнительные преимущества, позволяя: - повысить безопасность вакцин, повышает вероятность формирования более устойчивого иммунного ответа. -

Количество печатных работ

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах входящих в перечень ВАК и входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts, 1 – патент, 9 – публикаций в сборниках материалов международных всероссийских и межрегиональных научных конференций.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа А.П. Жеребцова представляет собой логически выстроенное и завершённое научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 1.5.11 – микробиология.

Настоящая диссертационная работа объемом 129 страниц написана в классическом стиле и содержит все необходимые структурные элементы: введение с обоснованием актуальности исследования, подробный аналитический обзор литературы, описание методологической базы, представление и анализ полученных результатов, заключение с выводами и практическими рекомендациями, а также перспективные направления

дальнейших исследований. Особое внимание уделено справочному аппарату - работа включает перечень сокращений и обширный библиографический список из 193 источников (66 отечественных и 127 зарубежных публикаций), что свидетельствует о глубине проработки темы. Наглядность представления результатов обеспечивают 6 таблицами и 21 рисунком.

Во введении автор последовательно раскрывает теоретическую и практическую значимость исследования, анализирует степень разработанности проблемы, четко формулирует цели и задачи работы, выделяет элементы научной новизны, определяет положения, выносимые на защиту, а также приводит сведения об апробации результатов и своем личном вкладе в исследование.

Аналитический обзор литературы представляет собой систематизированное изложение современных научных представлений о проблемах, связанных с лечением *P. aeruginosa* и перспективах использования флагеллина, в составе кандидатных вакцин. Этот раздел демонстрирует глубокое понимание автором исследуемой проблематики.

Методологический раздел содержит детальное описание методик, которые соответствуют современным научным стандартам.

Результаты собственных исследований изложены в логической последовательности и полностью отражают научную новизну и практическую значимость проведенной работы.

Заключение, выводы и практические рекомендации демонстрируют внутреннюю логическую завершенность исследования. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, положениям, выносимым на защиту и полученным данным.

Таким образом, структура диссертационной работы четко соответствует классическим научным стандартам, содержание отличается глубиной, обоснованностью и научной зрелостью, а сама работа представляет собой завершенное, оригинальное исследование, обладающее высокой научной и практической значимостью.

Основные результаты доложены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях с международным участием.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа А.П. Жеребцова представляет собой логически выстроенное и завершённое научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 1.5.11 – Микробиология.

Вместе с тем, существует ряд замечаний и вопросов, не влияющих на научную и практическую ценность выполненного исследования:

- 1) Не понятно, в чем оригинальность методики очистки рекомбинантного флагеллина.
- 2) Не указано, что из себя представляет поверхностный антиген *K.pneumoniae*
- 3) Иммунизация флагеллином может приводить к выработке антител, нейтрализующих Toll-подобный рецептор 5 типа (TLR5), что теоретически может подавлять важную составляющую врожденного иммунитета. Изучался ли этот вопрос?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Жеребцова Антона Павловича на тему: «Получение рекомбинантного флагеллина *Pseudomonas aeruginosa* и исследование его иммунобиологических свойств» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - Получение рекомбинантного флагеллина *Pseudomonas aeruginosa* и исследование его иммунобиологических свойств, имеющей существенное значение для современной микробиологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.),

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Жеребцов Антон Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 1.5.11. Микробиология.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Диссертация обсуждена, и отзыв на диссертацию одобрен на заседании Ученого совета №5 10 июня 2026 г.

Директор Федерального бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора ФБУН ГНЦ ПМБ, Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

(1.5.11)

«10» июня 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Дятлова И.А. заверяю:

Ученый секретарь ФБУН ГНЦ ПМБ, д.б.м.

«10» июня 2026 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора ФБУН ГНЦ ПМБ, Территория «Квартал А», д. 24, п. Оболенск, г.о. Серпухов, Московская обл., 142279, Телефон: +7 (4967) 36-00-03, E-mail: info@obolensk.org, Сайт: <https://obolensk.org/>