

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», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 – Микробиология

Актуальность. Для профилактики бруцеллеза, туляремии и чумы только в нашей стране существуют лицензированные живые вакцины. Эти вакцины изготовлены из аттенуированных штаммов бактерий *Brucella abortus* 19 ВА, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ, *Yersinia pestis* EV НИИЭГ и применяются на территории России и СНГ. Необходимость вакцинации обусловлена длительным существованием обширных природных очагов инфекций в РФ и сопредельных странах, наличием локальных эпизоотий, ростом заболеваемости в мире. Бруцеллез, туляремия и чума считаются социально значимыми инфекциями, наносящими значительный экономический ущерб, который угрожает стабильности мирового сообщества. Опасность ввоза и быстрого распространения инфекционных заболеваний связана с активными миграционными процессами, хозяйственной деятельностью человека на территории природных очагов.

Применение живых вакцин против бруцеллеза, туляремии и чумы привело к значительному спаду заболеваемости и смертности. Однако в настоящее время использование этих вакцин ограничено, в связи с выявленными их недостатками. Были зарегистрированы случаи осложнений после массовой иммунизации населения туляремийной вакциной; реактогенности штаммов-продуцентов *B. abortus* 19 ВА и *Y. pestis* EV; возникновения поствакцинального бруцеллеза. В крови сельскохозяйственных животных после введения *B. abortus* 19 ВА определяли наличие антител в таком же титре, как и у больных, затрудняющее оценку эпизоотического статуса животных по бруцеллезу. Исследования, направленные на повышение безопасности вакцин против бруцеллеза, туляремии и чумы с использованием химических, физических методов воздействия, конструирования рекомбинантных, субъединичных вакцин нового поколения пригодных для массовой иммунизации сельскохозяйственных животных и людей, пока не увенчались успехом. Обнадешивающие результаты в этом направлении достигнуты только в экспериментах на лабораторных животных.

Изложенный материал свидетельствует об актуальности проблемы диссертационного исследования Ульяновой О.В., которое посвящено методологии повышения безопасности бактериальных вакцин на модели вакцинных штаммов *Brucella abortus* 19 ВА, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ, *Yersinia pestis* EV НИИЭГ.

В настоящее время для инактивации микроорганизмов используют фотодинамическое воздействие (ФДВ) *in vivo*, в том числе, как альтернативу антибиотикотерапии.

Новизна исследования. Ульяновой О.В. предложен новый способ инактивации бактерий указанных вакцинных штаммов методом ФДВ *in vitro* для повышения безопасности живых вакцин. Дано теоретико-экспериментальное обоснование методологии повышения безопасности вакцинных штаммов *Brucella abortus* 19 ВА, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ, *Yersinia pestis* EV НИИЭГ с использованием фотодинамического воздействия и оценка ее эффективности по

показателям безвредности, остаточной вирулентности и реактогенности. Автором впервые разработана методология повышения безопасности живых вакцин путем фотодинамической инактивации бактерий вакцинных штаммов *B. abortus* 19 ВА, *F. tularensis* 15 НИИЭГ на оригинальной установке с предварительной разработкой для каждого штамма математической модели условий воздействия. В модельных экспериментах изучены закономерности взаимодействия взвесей бактерий *E. coli* и *P. aeruginosa* разных штаммов с оптическим излучением; построена статистическая модель влияния синглетного кислорода, образованного в ходе фотодинамического воздействия, на взвесь бактериальных клеток, позволяющая оценить степень их инактивации. Доказано, что эффективная инактивация происходит при обработке бактериальных взвесей в концентрации $1 \cdot 10^9$ м.к./мл световыми диодами с длиной волны $\lambda = 650 \pm 10$ нм, плотностью мощности излучения 1 мВт/см^2 и концентрацией фотосенсибилизатора метиленового синего 0,005 %. Установлена полная потеря жизнеспособности клеток *E. coli* В6, *E. coli* О1, *E. coli* К12 после 60 мин фотодинамического воздействия, вакцинных штаммов *B. abortus* 19 ВА – после 180 мин и *F. tularensis* 15 НИИЭГ – после 360 мин, что подтверждено отсутствием колониеобразующей способности на питательных средах. При этом выявлено сохранение комплекса антигенов, определяемых коммерческими диагностическими препаратами, у бактерий вакцинных штаммов *B. abortus* 19 ВА и *F. tularensis* 15 НИИЭГ. В результате проведенных исследований с использованием регламентированных и когерентно-оптических методов доказана безопасность фотоинaktivированных вакцинных штаммов *B. abortus* 19 ВА и *F. tularensis* 15 НИИЭГ на морских свинках.

Выводы, сформулированные автором, вполне обоснованы, соответствуют поставленным задачам и отражают научные положения, выносимые на защиту. Материалы диссертации были широко представлены на конференциях различного уровня как в России так и зарубежом, отражены в 69 публикациях, 25 из которых опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, получен патент.

Заключение. В целом, диссертация представляет собой законченную работу по актуальной проблеме, обладает научной и теоретической значимостью, вносит весомый вклад в микробиологию, иммунологию, соответствуя требованиям к докторским диссертациям. Учитывая вышесказанное, ее автор, Ульянова Онега Владимировна, заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 - Микробиология.

Завкафедрой медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет»,
доктор биологических наук, профессор,
почетный работник высшего профессионального образования РФ

Н.Н. Гребнева

625003, г. Тюмень, Семакова, 10,
телефон: (3452) 45-56-65
E-mail: grebnevann@mail.ru

