

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 999.219.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ПЕРМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ “ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА” МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 26 ноября 2020 г. № 66

О присуждении **Инчаговой Ксении Сергеевны**, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация **“Влияние антибиотиков на систему “quorum sensing” LuxI/LuxR-типа у бактерий (на примере *Chromobacterium violaceum*)”** по специальности 03.02.03 Микробиология принята к защите 25.09.2020 г. (протокол заседания № 20/3) диссертационным советом Д 999.219.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614099, г. Пермь, ул. Ленина, 13а, Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования “Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, приказ о создании диссертационного совета № 171/нк от 02 октября 2018 г.

Соискатель Инчагова Ксения Сергеевна, 1992 года рождения, в 2015 году с отличием окончила программу специалитета по направлению подготовки “Микробиология” Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования “Оренбургский государственный университет”, в 2019 г. окончила очную аспирантуру по направлению подготовки “Биологические науки” Оренбургского государственного университета; работает в должности младшего научного

сотрудника лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий” Российской академии наук.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий” Российской академии наук.

**Научный руководитель** – доктор медицинских наук, профессор Дерябин Дмитрий Геннадьевич, ведущий научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий” Российской академии наук.

**Официальные оппоненты:** Николаев Юрий Александрович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией выживаемости микроорганизмов Института микробиологии имени С.Н. Виноградского Федерального государственного учреждения “Федеральный исследовательский центр “Фундаментальные основы биотехнологии” Российской академии наук”; Нестерова Лариса Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории адаптации микроорганизмов “Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук” – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, г. Саратов, в своем положительном отзыве, подписанном доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории генетики микроорганизмов Шелудько Андреем Вячеславовичем, указала, что диссертация Инчаговой К.С. “Влияние антибиотиков на систему “quorum sensing” LuxI/LuxR-типа у бактерий (на примере *Chromobacterium violaceum*)”, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук,

является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи и вносящей вклад в исследования теоретических основ жизнедеятельности микроорганизмов, их взаимодействия с факторами внешней среды и живыми организмами, и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Соискатель имеет 30 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Объем научных изданий составляет 41 стр., авторский вклад – 80 %. Сведения об опубликованных работах в диссертации соискателя ученой степени достоверны. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Дерябин, Д.Г. Субингибиторные концентрации антибиотиков группы пенициллина индуцируют кворум-зависимый синтез виолацеина у *Chromobacterium violaceum* / Д.Г. Дерябин, К.С. Инчагова // Микробиология. – 2017. – Т. 86 (4). – С. 448-454 (Web of Science).

2. Дерябин, Д.Г. Ингибирующий эффект аминогликозидов и тетрациклинов на систему «кворум сенсинга» *Chromobacterium violaceum* / Д.Г. Дерябин, К.С. Инчагова // Микробиология. – 2018. – Т. 87(1). – С. 3-11 (Web of Science).

3. Инчагова, К.С. Подавление «кворум сенсинга» *Chromobacterium violaceum* при воздействии комбинаций амикацина с активированным углем или малыми молекулами растительного происхождения (пирогаллолом и кумарином) / К.С. Инчагова, Г.К. Дускаев, Д.Г.Дерябин // Микробиология. – 2019. – Т. 88(1). – С. 72-82 (Web of Science).

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:** от к.б.н., заведующего лабораторией антимикробной резистентности ФГАОУ ВО “Тюменский государственный университет” Васильченко А.С. (Тюмень); д.б.н., главного научного сотрудника, заместителя директора по научной работе ФГБУН Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН Грядунова Д.А. (Москва); д.б.н., заведующего лабораторией молекулярной генетики ФГАОУ ВО “Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)” Манухова И.В. (Долгопрудный).

Все полученные отзывы на автореферат положительные, в них отмечается актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования, а также высокий общий и методический уровень выполненной работы. В отзыве д.б.н. Грядунова Д.А. имеются замечания, касающиеся незначительного количества грамматических и пунктуационных ошибок. Во всех отзывах сделано заключение, что диссертация соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, а К.С. Инчагова заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 Микробиология.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается** высоким уровнем профессиональной компетентности д.б.н. Николаева Ю.А. и к.б.н. Нестеровой Л.Ю. и научными достижениями Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН в области микробиологии. Николаев Ю.А. – автор более 180 научных публикаций, является ведущим специалистом в области исследования ауторегуляции адаптации микроорганизмов к неблагоприятным условиям среды. Нестерова Л.Ю. является специалистом в области микробиологии, имеет свыше 40 публикаций в рецензируемых журналах, в область научных интересов входит изучение адаптации микроорганизмов к стрессовым факторам. Официальные оппоненты не имеют совместных публикаций с соискателем.

Коллектив лаборатории генетики микроорганизмов Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН имеет публикации в ведущих отечественных и зарубежных научных журналах в области физиологии, биохимии и генетики микроорганизмов. Соискатель и научный руководитель соискателя не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

продемонстрирована QS-стимулирующая активность бета-лактамов антибиотиков пенициллинового ряда, развивающаяся в субингибиторном

диапазоне концентраций в субоптимальных условиях культивирования штамма *C. violaceum*;

показано, что разрушение пенициллинов препаратом бета-лактамаз I и II типа приводит к исчезновению как антибактериального, так и виолацеин-индуцирующего эффектов, а ингибирование собственных бета-лактамаз *C. violaceum* с использованием сульбактама и клавулановой кислоты характеризуется сочетанным изменением рост-ингибирующей и виолацеин-индуцирующей активностей данной группы антибиотиков;

выявлен QS-ингибирующий эффект аминогликозидов и тетрациклинов в отношении виолацеин-продуцирующего штамма *C. violaceum*, проявляющийся в субингибиторных концентрациях антибиотиков;

охарактеризован механизм QS-ингибирующего действия аминогликозидов, связанный с нарушением синтеза аутоиндуктора C<sub>6</sub>-АГЛ у *C. violaceum*;

экспериментально обосновано последовательное использование аминогликозидного антибиотика амикацина, снижающего синтез аутоиндуктора C<sub>6</sub>-АГЛ, и фармакопейного препарата активированного угля, сорбирующего его остаточные количества, с целью усиления ингибирования QS-зависимого биосинтеза пигмента виолацеина у *C. violaceum*;

установлено, что комбинированное использование амикацина и малых молекул растительного происхождения – пирогаллола и кумарина, ведет к формированию выраженного суперрадикального QS-ингибирующего эффекта в отношении *C. violaceum*.

**Теоретическая значимость исследования обоснована** тем, что: полученные данные расширяют представление об антибиотиках, обладающих, помимо прямого антибактериального эффекта, способностью к модуляции QS-зависимых процессов у бактерий;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы традиционные микробиологические и физико-химические методы исследования, включающие нефело- и колориметрический методы исследования, а также определение уровня бактериальной биолюминесценции;

изложены новые положения и доказательства участия антибиотиков в регуляции плотностно-зависимой химической коммуникации у бактерий;

обоснованы механизмы про- и анти-QS эффекта антибиотиков с использованием адекватной панели бактериальных биосенсоров;

охарактеризованы пути усиления выявленной QS-ингибирующей активности амикацина в отношении *C. violaceum*.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается** тем, что:

использование аминокликозидов (амикацина) и малых молекул растительного происхождения (кумарина) с целью усиления анти-QS эффекта антибиотика защищено патентом РФ на изобретение № 2616237;

определены перспективы практического использования амикацина и фармакопейного препарата активированного угля для выраженного подавления QS-систем LuxI/LuxR-типа бактериальных патогенов;

результаты диссертационного исследования определяют необходимость тщательного контроля над применением представленных групп антибиотиков в клинической практике.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:** результаты исследований получены при использовании современного высокоточного аналитического оборудования, достигнута воспроизводимость результатов в различных условиях;

использованы современные, адекватные поставленным задачам, бактериологические и физико-химические методы исследования;

все опыты проведены не менее чем в трехкратной повторности, обработаны с использованием лицензионных программ и современных методов статистического анализа;

идея базируется на обобщении передового опыта, а также полученных ранее экспериментальных данных исследователей из России и других стран;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, для интерпретации полученных результатов и выявления особенностей изучаемых процессов;

теория построена на известных, проверяемых сведениях, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации.

**Личный вклад соискателя состоит в:** личном участии на всех этапах процесса, непосредственном участии в получении экспериментальных данных, их первичной обработке и интерпретации, подготовке основных публикаций по выполненной работе, участии в апробации полученных результатов на конференциях различного уровня;

научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственных исследований автора; все исследования проведены на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий” Российской академии наук, г. Оренбург.

На заседании **26 ноября 2020 года** диссертационный совет принял решение присудить **Инчаговой К.С.** ученую степень кандидата биологических наук. При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.02.03 Микробиология (биологические науки), участвующих в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, дополнительно введены в разовую защиту 0 человек, проголосовали: за **14**, против *нет*.

Председатель диссертационного совета

Д 999.219.02, чл.-корр. РАН, профессор Д.М.Н.

Демаков В.А.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 999.219.02, д.б.н.

Максимова Ю.Г.

26.11.2020

