

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертацию Ждида Гадира на тему «**Изучение новых бактериофагов условно-патогенных бактерий и факторов, влияющих на их взаимодействие с бактериями**», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

### **Актуальность и новизна диссертационной работы**

Исследования вирусов бактерий (бактериофагов) много раз вносили существенный вклад в развитие современной биологической науки. В частности, существует достаточно стройная и унифицированная система исчерпывающей биологической и генетической характеристики бактериофагов, своеобразного стандарта, особенно с учетом бурно эволюционирующей таксономии на основе генетических свойств биологических объектов. Также активно обсуждаются перспективы применения бактериофагов в терапевтических целях. Для развития теоретического и практического базиса этой стратегии необходимо изучение закономерностей возникновения устойчивости бактерий к фагам и наоборот, способности фагов адаптироваться к своим бактериальным хозяевам. В частности, перспективным считается подход «тренировки» потенциальных терапевтических бактериофагов путём инкубации фага с целевым штаммом в течение ряда пассажей. Однако на данный момент результаты неоднозначны в силу зависимости от множества известных и неизвестных факторов. Помимо изучения характеристик фагов и их взаимодействия с бактериальным хозяином, крайне важно понимать молекулярные механизмы защиты от фагов, существующие у бактерий. Изучение антифаговых систем позволяет выбирать и проводить направленную селекцию фагов, имеющих противодействие этим системам. В диссертационной работе Гадира Ждида характеристика новых бактериофагов учитывает потенциальную пригодность этих фагов к терапии, наличие бактериальных систем защиты и рассматривает возможность коэволюции между фагами и бактериями.

Таким образом, проведённое исследование имеет полную научную новизну и существенное фундаментальное значение. В перспективе полученные данные могут использоваться для разработки новых противомикробных препаратов, то есть работа Гадира Ждида имеет потенциальную прикладную значимость.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,**

## сформулированных в диссертации

Исследование имеет обоснованный экспериментальный план, разделенный на логичные этапы, необходимые для достижения конечного результата. В работе были использованы как классические микробиологические и вирусологические методы, так и современные научные подходы – биоинформатический поиск и филогенетическое сравнение, геномное секвенирование, ПЦР в реальном времени. Совокупность полученных экспериментальных результатов позволяет оценить работу Гадира Ждида как законченный научный труд с обоснованными выводами.

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, а также заключения, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 174 страницах текста, иллюстрирован 8 таблицами и 41 рисунком. Список литературы включает 365 источников.

В разделах «Введение» и «Обзор литературы» автор даёт обоснование цели исследований, определяет задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы представлены общие данные о геномике бактериофагов, механизмах возникновения устойчивости бактерий к фагам, коэволюционных процессах, происходящих в микробных сообществах при условии фаговой регуляции. Детально рассмотрены существующие теории коэволюционной динамики, влияние условий и продолжительности экспериментов, и возможность экстраполяции различных моделей на многофакторные системы. Также приводятся данные о микробиологических объектах исследования, подчеркивается актуальность и важность изучения бактериофагов, инфицирующих *Enterobacter*, *Stenotrophomonas* и *Aeromonas* sp.

Глава «Обзор литературы» представляет собой сделанное автором аналитическое исследование и имеет самостоятельную ценность. Обзор литературы наглядно иллюстрирован, и дает читателю достаточную информацию для оценки предпосылок проведения диссертационного исследования и мирового экспериментального задела в этой области. Обращает на себя внимание огромный массив обработанной диссертантом литературы (более 200 ссылок). К сожалению, множество новейших, зачастую противоречивых данных и гипотез сказались на структурированности приведённой информации, читателю бывает затруднительно следовать логике изложения и делать однозначные выводы.

Описание проведенных диссертантом исследований приведено в разделе «Материалы и методы». Использованные методы микробиологии,

молекулярной биологии, а также комбинации программ генетической биоинформатики и моделирования описаны с детальностью, достаточной для независимого воспроизведения.

### **Достоверность результатов проведённых исследований**

Обсуждение результатов исследований представлено в соответствующем разделе. Каждый блок полученных результатов обоснован, наглядно представлен, анализ новых данных проведен в свете ранее известного материала. Обращает на себя внимание большое количество и наглядность иллюстраций. Основные результаты, полученные Г. Ждидом – описание четырех бактериофагов, инфицирующих клинически значимые виды бактерий, *Enterobacter cloacae*, *Aeromonas popoffii* и *Stenotrophomonas maltophilia*, три из которых представляют собой новые таксономические единицы. Характеризация бактериофагов выполнена по современным алгоритмам с привлечением новейших программ обработки геномов. Геномный анализ позволил предсказать у изучаемых фагов ряд уникальных стратегий противодействия бактериальным системам защиты. В дальнейшем эти данные могут быть использованы для генной инженерии терапевтических бактериофагов. При исследовании возможности использования фага StM171 в комбинации с антибиотиками были показаны интересные прецеденты восстановления при развитии фагоустойчивости чувствительности к ряду антибиотиков. Проведенные диссертантом эксперименты по адаптивной эволюции фагов с целью повышения литической активности показали наличие сложных коэволюционных взаимодействий. Создание панели бактериальных клонов, адаптированных к эволюционному давлению разных фагов, может быть удобным инструментом для отбора универсальных популяций фагов, способных преодолевать различные механизмы резистентности, которые возникают в ходе терапевтического применения. Наконец, в работе был проведен масштабный биоинформатический анализ систем защиты от фагов у 72 штаммов *S. maltophilia*. Ценность этого исследования пока неоднозначна, но в перспективе результаты анализа могут быть использованы для рационального конструирования терапевтических фагов.

Пять выводов работы соответствуют поставленным в начале работы задачам (хотя выводы 1 и 3 скорее представляют из себя пересказ результатов), точно отражают содержание работы, и позволяют считать основную цель работы вполне достигнутой. Научные положения, выносимые на защиту, в полной степени отражены в результатах работы и соответствуют паспорту заявленной специальности 1.5.3. «Молекулярная биология».

По теме диссертации автором опубликованы 6 статей (в соавторстве) в рецензируемых международных журналах, индексируемых в международных и отечественных базах. Апробация работы проведена в виде 13 сообщений на международных и российских научных конференциях. Опубликованные материалы и автореферат диссертационной работы Гадира Ждида «Изучение новых бактериофагов условно-патогенных бактерий и факторов, влияющих на их взаимодействие с бактериями» полностью отражают содержание диссертации.

В целом диссертационная работа Гадира Ждида отличается научной новизной, логичной схемой проведенных исследований, качественными иллюстрациями, поясняющими результаты экспериментов.

### **Практическая и теоретическая значимость**

Теоретическая и фундаментальная значимость работы заключается в изучении геномов четырех новых бактериофагов и их взаимодействия с бактериальными хозяевами. Исследование выявило новые факторы, которые могут быть использованы для адаптации фагов в терапевтических целях. Впервые были получены систематизированные данные о наличии в геномах *S. maltophilia* островках антифаговой защиты, что закладывает фундамент для эффективной селекции и инженерии терапевтических бактериофагов. Практическая значимость состоит в создании научной основы для целенаправленного поиска и конструирования высокоэффективных препаратов для фаговой и комбинированной терапии.

### **Замечания и вопросы**

По результатам изучения текста диссертации можно высказать ряд замечаний и вопросов, преимущественно технического и дискуссионного характера: 1) В обзоре литературы приводится спорный тезис о том, что капсиды хвостатых бактериофагов имеют одинаковую плотность и их размер диктуется только величиной генома (с. 12) – это не так, известно немало прецедентов одинаковых по величине капсидов близкородственных фагов, размер геномов (и, соответственно, плотность упаковки) отличаются на десятки процентов; 2) Интересные и обширные факты о возникновении фагорезистентности и коэволюции фагов и бактерий освещены несколько сумбурно и без должной систематизации, что затрудняет восприятие; 3) Для выявленных *in silico* наличия систем защиты от бактериальных антифаговых систем (кластер генов модификации 7-деазагуанина у фага EC151 и метаболического пути восстановления NAD<sup>+</sup> у фага EC152) было бы крайне желательно экспериментальное подтверждение или ссылки на работы, где

такое подтверждение было сделано. Высказанные замечания, однако, не носят принципиального характера и не умаляют достоинств работы.

### Заключение

Диссертация Ждида Гадира «Изучение новых бактериофагов условно-патогенных бактерий и факторов, влияющих на их взаимодействие с бактериями» по актуальности затронутых вопросов, научной новизне, практической значимости и объему проведённой работы отвечает требованиям, пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям. На основании выполненных автором исследований в ходе научно-квалификационной работы были исчерпывающе описаны и таксономически атрибутированы несколько новых вирусов патогенных микроорганизмов, а также изучены и обоснованы закономерности взаимоадаптации фагов и бактериальных хозяев. По мнению официального оппонента, Ждид Гадир заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

Главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной биоинженерии ГНЦ ИБХ РАН, доктор химических наук, член-корреспондент РАН

Мирошников Константин Анатольевич

« 17 » июня 2026 г.

ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук» (ГНЦ ИБХ РАН)

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

[www.ibch.ru](http://www.ibch.ru)

Тел.: +7 (495) 335-55-88

E-mail: [kmi@ibch.ru](mailto:kmi@ibch.ru)

Подпись К.А. Мирошникова заверяю,

Учёный секретарь ГНЦ ИБХ РАН,

д. ф.-м.н.



Олейников Владимир Александрович