

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА МГУ.03.08

по диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Решение диссертационного совета от 11 декабря 2018г. № 11

О присуждении Ганнесену Андрею Владиславовичу ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Структура и состав моно- и мультивидовых биопленок микроорганизмов кожи и природных местообитаний: действие на них косметики и некоторых других биологически активных соединений» по специальности 03.02.03 «Микробиология» принята к защите диссертационным советом «16» октября 2018 г., протокол № 8.

Соискатель Ганнесен А.В. 1992 года рождения, в 2014 году соискатель с отличием окончил кафедру микробиологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». С 2014 по 2018 гг. Ганнесен А.В. обучался в аспирантуре на кафедре микробиологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. В 2018 году закончил образовательную программу подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации в аспирантуре биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». В 2015 году поступил в совместную российско-французскую аспирантуру, курируемую МГУ имени М.В. Ломоносова и Университетом Руана (Франция), соглашение № УФ-1882-2015-3 от 02.12.2015.

Соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории нефтяной микробиологии Института микробиологии им. С.Н. Виноградского Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук.

Диссертация выполнена на кафедре микробиологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова и в лаборатории микробиологии, сигналов и микроокружения LMSM EA4312 Университета Руана, Франция.

Научные руководители:

С российской стороны - доктор биологических наук Александр Иванович Нетрусов. Профессор по кафедре микробиологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

С французской стороны - Ph.D. профессор Марк Жорж Жуйен Фейоле. Директор Лаборатории микробиологии, сигналов и микроокружения LMSM EA4312 Университета Руана.

Официальные оппоненты:

1) Яненко Александр Степанович. Доктор биологических наук, профессор. Директор Федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов национального исследовательского центра "Курчатовский институт".

2) Градова Нина Борисовна. Доктор биологических наук, профессор, главный специалист кафедры биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева.

3) Плото Владимир Александрович. Кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории регуляции экспрессии генов микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной генетики Российской академии наук дали положительные отзывы о диссертации.

Сопискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 17 работ, их них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 03.02.03 –микробиология.

Статьи в изданиях, входящих в базы Web of Science и Scopus

1. Zhurina M.V., Gannesen A.V., Plakunov V.K., Zdrovenko E.L. Composition and functions of the extracellular polymer matrix of bacterial biofilms // Microbiology (Moscow). – 2014. – V. 83. – № 6. – P. 713-722

2. Ганнесен А.В., Журина М.В., Веселова М.А., Хмель И.А., Плакунов В.К. Регуляция процесса формирования биопленок *pseudomonas chlororaphis* в системе *in vitro* // Микробиология. – 2015. – Т. 84. – № 3. – С. 281-290.

3. N'Diaye A., Gannesen A., Borrel V., Maillot O., Enault J., Racine P-J, Plakunov V., Chevalier S., Lesouhaitier O., Feuilloley M.G.J. Substance P and calcitonin gene-related peptide: key regulators of cutaneous microbiota homeostasis // Frontiers in endocrinology. - 2017. – V.8. № 15.

4. Журина М.В., Ганнесен А.В., Мартыанов С.В., Тетенева Н.А., Штратникова В.Ю., Плакунов В.К. Никлозамид как перспективный антибиопленочный агент // Микробиология. – 2017. – Т. 86. – № 4. – С. 439-447.

5. Gannesen A.V., Borrel V., Lefeuvre L., Netrusov A.I., Konto-Ghiorgi Y., Plakunov V.K., Feuilloley M.G.J. Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* // MicrobiologyOpen. – 2018. - e659.

6. Ганнесен А.В., Лезуатье О., Нетрусов А.И., Плакунов В.К., Фейоле М.Ж.Ж. Регуляция формирования моновидовых и бинарных биопленок кожных *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* натрийуретическими пептидами человека // Микробиология. – 2018. – Т. 87. – № 5. – С. 1-14.

Статьи в изданиях, входящих в базу РИНЦ (RSCI)

1. 2014. Zhurina M.V., Gannesen A.V., Plakunov V.K., Zdorovenko E.L. Composition and functions of the extracellular polymer matrix of bacterial biofilms // Microbiology (Moscow). – 2014. – V. 83. – № 6. – P. 713-722

2. Ганнесен А.В., Журина М.В., Веселова М.А., Хмель И.А., Плакунов В.К. Регуляция процесса формирования биопленок *Pseudomonas chlororaphis* в системе *in vitro* // Микробиология. – 2015. – Т. 84. – № 3. – С. 281-290.

3. Журина М.В., Ганнесен А.В., Мартыанов С.В., Тетенева Н.А., Штратникова В.Ю., Плакунов В.К. Никлозамид как перспективный антибиопленочный агент // Микробиология. – 2017. – Т. 86. – № 4. – С. 439-447.

4. Ганнесен А.В., Лезуатье О., Нетрусов А.И., Плакунов В.К., Фейоле М.Ж.Ж. Регуляция формирования моновидовых и бинарных биопленок кожных *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* натрийуретическими пептидами человека // Микробиология. – 2018. – Т. 87. – № 5. – С. 1-14.

На диссертацию и автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные, без существенных замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что оппоненты являются признанными специалистами в областях науки, касающихся исследования активных в отношении микроорганизмов и их биопленок соединений, метаболизма и биохимии микроорганизмов и их биопленок, имеют высоко цитируемые публикации и, безусловно, способны определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований показана универсальность явления стимуляции роста биопленок антибиотиками, показано непосредственное участие ацилгомосеринлактон-зависимых систем чувства кворума в феномене стимуляции и нарушение их работы позволяет снимать этот эффект. Показано, что возможно нахождение новых простых и перспективных соединений для борьбы с биопленками микроорганизмов среди уже существующих, таких, как никлозамид – нетоксичных и недорогих. Показано, что не только лекарственные препараты, но и косметические средства (термальная вода Уриажа и тефлоза), а также эндогенные регуляторные молекулы организма человека – натрийуретические пептиды, которые не обладают цитотоксичностью и прямым антимикробным эффектом, способны регулировать рост моновидовых и бинарных биопленок

микробиоты кожи, что делает их перспективными для дальнейшего изучения и использования в косметологии и медицине. Выдвинуты гипотезы о механизмах действия данных соединений: для косметических средств ключевым является изменение свойств поверхности клеток и их способности к адгезии. В случае натрийуретических пептидов, вероятно, механизм заключается во взаимодействии пептидов с ортологами рецепторов пептидов человека и аналогами амидазного регулятора AmiC у псевдомонад. В своей работе автор обобщает материал, полученный им в экспериментах, сделаны выводы о важности комплексного исследования сообществ микроорганизмов.

Автором также проведено глубокое исследование биохимического состава матрикса биопленок *Cutibacterium acnes*: показано, что большую часть матрикса составляют полисахариды и белки. Обнаружено более 400 белков в составе матрикса, многие из которых являются неизвестными и функции которых только предстоит определить. Это исследование является безусловно важным для разработки новых препаратов, способных влиять на клетки в составе биопленок, а также для понимания дальнейших направлений исследования вирулентности микроорганизмов в составе биопленок.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1) Азитромицин в сверхнизких концентрациях ингибирует рост биопленок *P. chlororaphis* 449, с ростом концентрации возникает стимуляция, прекращающаяся при приближении к МИК. Стимуляция и ингибирование происходят в том числе путем увеличения или снижения синтеза полисахаридной части матрикса биопленок. Биопленки *P. chlororaphis*, сформированные при стимулирующей концентрации азитромицина более устойчивы к тепловому шоку, нежели в контроле без антибиотика. АГЛ-зависимая система QS задействована в процессе стимуляции роста: АГЛ-лактоназа, закодированная в плазмиде, расщепляет АГЛ и полностью снимает эффект стимуляции у генно-модифицированных штаммов *P. chlororaphis*.

2) ТВУ™ И PS291®, возможно, за счет модификации способности клеток к адгезии, эффективно подавляют рост биопленок *C. acnes* и *S. aureus*. Эффект термальной воды обусловлен ее химическим составом. Помимо этого, ТВУ и PS291 способны регулировать баланс микроорганизмов кожи: ослабляя конкурентное преимущество *S. aureus*, они увеличивают долю *S. epidermidis* и *C. acnes* в составе бинарных биопленок с *S. aureus*.

3) НУП воздействуют на биопленки *C. acnes*, *S. epidermidis* и *S. aureus*, и характер этого воздействия зависит от условий культивирования, что говорит о разной роли НУП при разных условиях на коже. НУП обладают регуляторной функцией и способны изменять баланс КОЕ микроорганизмов в бинарных биопленках.

4) В матриксе определены 447 белков, включающих в себя более 20 гидролаз разной спецификации, более 40 белков неизвестной природы, множество ферментов и других структурных белков. Большинство белков, по-видимому, появляется в матриксе после автолиза части клеток. Гидролазы, вероятно, вовлечены в процессы вирулентности биопленок *S. agnes* на коже человека и в других нишах в теле человека.

На заседании 11.12.2018г. диссертационный совет принял решение присудить Ганнессену А.В. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 «микробиология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 _____ человек, из них 7 _____ докторов наук по специальности 03.02.03 -микробиология, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 15 _____, против присуждения учёной степени 0 _____, недействительных бюллетеней 0 _____.

Зам председателя диссертационного совета

д.б.н. профессор

Ученый секретарь диссертационного совета к.б.н



М.М.Умаров

Н.Ф.Пискункова

