

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор

федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Чувашский государственный  
аграрный университет»,  
кандидат экономических наук, доцент

Макушев Андрей Евгеньевич

27 мая 2020 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Чувашский государственный аграрный университет»**

Диссертация на тему: «Разработка противорадиационного защитного препарата на основе веществ микробного происхождения» выполнена на кафедре морфологии, акушерства и терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный аграрный университет» и в отделении радиобиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»).

В период подготовки диссертации Вагин Константин Николаевич работал старшим научным сотрудником отделения радиобиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности».

В 2008 г. окончил федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по специальности «Ветеринария» с присвоением квалификации «Ветеринарный врач».

Диссертацию «Разработка радиозащитного препарата на основе метаболитов E.coli» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.01 - Радиобиология; 06.02.02 - Ветеринарная

микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология защитил в 2012 году в диссертационном совете ДС-220.012.01 на базе ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности».

В настоящее время работает заведующим лабораторией радиационного контроля и техники отделения радиобиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», является старшим научным сотрудником центра.

Научные консультанты:

Семенов Владимир Григорьевич - заслуженный деятель науки Чувашской Республики, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии, акушерства и терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный аграрный университет»;

Низамов Рамзи Низамович - заслуженный деятель науки Республики Татарстан, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиобиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Актуальность темы.** Резкое изменение экологической обстановки в мире обуславливает развитие в организме человека и животных стресс-реакции в виде депрессивных, аллергических и иммунодефицитных состояний, а также нарушения системы антиоксидантной защиты. Обеспечение нормального существования и развития животных в этих условиях требует применения лечебных и профилактических препаратов. Ранее для защиты от экофакторов использовали искусственно синтезированные химические соединения, имеющие побочные эффекты, и в больших количествах они были токсичны. В настоящее время большее предпочтение получили препараты биологической природы, которые при всей своей эффективности менее опасны и могут быть использованы в неограниченном количестве.

Введение в организм микробных препаратов приводит к изменению функциональной активности органов и систем, при этом перестраивается радиорезистентность к радиационному воздействию. Под влиянием веществ микробного происхождения в крови и тканях облученных животных

активируется фагоцитарная активность клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, повышается устойчивость к экзогенным инфекциям, стимулируется способность организма к образованию антител за счет увеличения количества антителообразующих клеток.

Решающее значение в механизме действия веществ микробного происхождения имеет стимуляция процессов регенерации кроветворной ткани в облученном организме, что проявляется более быстрым нарастанием числа гранулоцитов и тромбоцитов, более высоком содержании гемоглобина и эритроцитов в период восстановления, усилением пролиферации и миграции стволовых клеток костного мозга, ускорением дифференцировки клеточных элементов, увеличением числа эндо- и экзогенных очагов кроветворения в селезенке и костном мозге животных.

В литературе описывается возможность повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующей радиации с помощью вакцинных препаратов, при использовании бактериальных и противовирусных средств как при профилактическом, так и лечебном применении.

До недавнего времени внимание исследователей в основном привлекала возможность использования веществ микробного происхождения для профилактики лучевых поражений. Однако в последние годы наблюдалась тенденция смещения акцента в сторону применения этого класса соединений в качестве средств ранней терапии острой лучевой болезни. Нужно отметить, что противолучевой активностью обладают как препараты цельных микробных клеток, так и различные их компоненты.

Доказано, что продукты метаболизма микроорганизмов обладают высоким радиозащитным эффектом, обеспечивая повышение выживаемости облученных животных как при профилактическом, так и при лечебном применении веществ микробного происхождения.

**Личный вклад автора** заключается в формировании и разработке основных положений диссертации, постановке цели и задач исследований, методологическом обосновании путей решения поставленных задач, иллюстрировании экспериментов и непосредственном выполнении исследований, анализе и обосновании полученных результатов, проводимых лично автором, и их оформлении в виде литературных публикаций и нормативной документации.

**Степень разработанности темы.** Сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» разработана технология изготовления радиозащитного препарата

на основе веществ микробного происхождения – микробного полиантигена. Хотя он и обеспечивает достаточно высокую радиорезистентность организма (65-70%-ную защиту летально облученных животных при использовании препарата за 30 сут. до облучения), однако применение его с лечебной целью усугубляет течение острой лучевой болезни (ОЛБ), что связано с наличием в ее составе живых микробных клеток, а также высокотоксичного формалина, используемого в препарате в качестве детоксиканта для инактивации эндотоксина *E.coli*.

Вместе с тем из данных литературы известно, что микроорганизмы в процессе роста на жидких питательных средах экспрессируют уникальный набор биологически активных веществ.

Так, *E.coli* в процессе жизнедеятельности продуцирует антибактериальные субстанции, ферменты, антигены, энтеро- и экзотоксины, цитокины, которые в отдельности и в сочетании друг с другом обладают радиозащитными свойствами. Следовательно, получение продуктов метаболизма *E.coli* и применение их в качестве радиозащитных средств, является перспективным направлением в области разработки современных биологических радиопротекторов.

В связи с этим разработка, создание и применение новых экономических и экологических приемов и методов получения продуктов метаболизма *E.coli* и использование их как для профилактики, так и для лечения радиационных поражений организма, является одной из важнейших задач промышленной биотехнологии и получения радиозащитных средств двойного назначения.

**Научная новизна.** Впервые научно обоснована и экспериментально подтверждена возможность получения и целесообразность использования радиозащитного препарата на основе продуктов метаболизма *E.coli*, *B.bifidum* и *B.subtilis*, экспрессируемых микроорганизмом в культуральную жидкость в процессе его жизнедеятельности.

С учетом биологического действия активных субстанций – микробных метаболитов штаммов-продуцентов сконструирован радиозащитный препарат нового поколения, обладающий бифункциональными свойствами, обеспечивая радиозащиту облученного организма, как при профилактическом, так и лечебном применении в условиях радиационного стресса.

Установлено, что формирование радиорезистентности организма на фоне применения биорадиопротектора реализуется путем ингибирования

синтеза радиотоксинов, радиосенсибилизаторов, активации синтеза иммуноглобулинов, цитокинов, коррекции системы иммуногемопоеза и антиоксидантной системы, обеспечивающие повышение выживаемости летально облученных гамма-лучами животных.

#### **Теоретическая и практическая ценность работы.**

Практическая значимость работы определяется тем, что для специфической профилактики и лечения радиационных поражений предложен препарат на основе продуктов микробного метаболизма и природных минералов. Результаты исследований использованы при составлении нормативных документов: Методические рекомендации по использованию ионизирующего излучения для инактивации возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных, утвержденные Отделением сельскохозяйственных наук РАН от 26 декабря 2019 г.; «Способ получения препарата для профилактики и лечения радиационных поражений организма животных и способ профилактики и лечения радиационных поражений организма животных» Патент на изобретение RU 2697828 C1, 21 августа 2019 г. заявка № 2019117190 от 03 июня 2019 г.; «Методические рекомендации по лечению и профилактике комбинированных поражений животных ионизирующим излучением, микотоксинами и химическими агентами», утвержденные Отделением сельскохозяйственных наук РАН от 25 октября 2018 года; «Методические рекомендации по профилактике и лечению радиационных поражений», утвержденные Отделением сельскохозяйственных наук РАН от 25 октября 2018 года; «Рекомендации по применению радиозащитного препарата на основе продуктов микробного метаболизма и природных минералов (ПМЕС)», утвержденные директором ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 10 июня 2010 г., лабораторный регламент «Лечебно-профилактический лиофилизированный радиозащитный препарат на основе продуктов микробного метаболизма и природных минералов», утвержден директором ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 9 ноября 2011 г. и лабораторный регламент «Трехкомпонентный радиозащитный препарат «ФЗМ» на основе метаболитов бактерий *Bifidobacterium bifidum*, фитопрепарата куркумы и биологической кормовой добавки «Вита-Форце М» утвержден директором ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 8 сентября 2020 г.

**Публикация результатов исследований.** По материалам диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 16 – в научных журналах из перечня ВАК, 4 – в журналах, индексируемых в международных системах

цитирования (Web of Science, Scopus) и 5 патентах Российской Федерации на изобретение.

**Специальность, которой соответствует диссертация.** Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 06.02.05 - Ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза. Работа посвящена разработке средств профилактики и лечения радиоиндуцированной эопатологии с использованием радиозащитного препарата на основе веществ микробного происхождения – РЗК. Разработанный препарат оказывает радиопротекторное действие путем ингибирования синтеза радиоиндуцированных иммунотоксических агентов – радиотоксинов, блокировании их доступа к клеткам-мишеням (лимфоцитам и лейкоцитам-детерминантам выживаемости при радиопатологии, усиление синтеза медиаторов иммуногемопоза – цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), сохранение активности антиоксидантных ферментов (СОД, КАТ), обеспечивающих повышение выживаемости летально пораженных животных. Результаты научного исследования соответствуют следующим пунктам паспорта специальности: п.2 «Организация и проведение исследования по влиянию природных и антропогенных загрязнителей на состояние здоровья животных, качество и безопасность продуктов питания животного происхождения»; п. 10 «Изучение эмбриотоксического, гонадотоксического, тератогенного и мутагенного действия биоцидов»; п.12 «Разработка средств и способов дезактивации объектов ветеринарного надзора, контаминированных радионуклидами»; п. 17 «Разработка системы ведения животноводства в регионах с повышенным уровнем загрязнения опасными контаминантами окружающей среды и объектов ветеринарного надзора».

По специальности 03.01.01 Радиобиология, результаты научного исследования соответствуют следующим пунктам паспорта специальности: п. 3 «Молекулярно-клеточные и биохимические механизмы лучевого поражения»; п. 9 «Последствия ядерных катастроф. Синдром Чернобыля. Радиоэкология»; п. 10 «Принципы и методы радиационного мониторинга. Проблемы радиационной безопасности. Химическая защита от облучений и радиосенсибилизация»; п. 11 «Отдаленные последствия действия излучений. Хроническое действие радиации. Основы радиационной генетики, радиационной иммунологии. Особенности биологического действия малых доз облучения».

Диссертация «Разработка противорадиационного защитного препарата на основе веществ микробного происхождения» Вагина Константина Николаевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям: 06.02.05 - Ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза; 03.01.01 - Радиобиология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры морфологии, акушерства и терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный аграрный университет».

Присутствовало на заседании 29 чел.

Результаты голосования: «за» — 29 чел., «против» — нет, «воздержалось» — нет, протокол № 5 от 27 ноября 2020 г.

Председатель,  
декан факультета ветеринарной медицины и зоотехнии,  
кандидат сельскохозяйственных наук,  
доцент

Тобоев Геральд Марксович

Подпись Тобоева Г.М. заверяю  
Секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО Чувашский ГАУ  
27.11.2020 г.



Алтынова Надежда Витальевна

Почтовый адрес: 428003, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. К.Маркса, д. 29.  
Тел.: +7 (8352) 62-23-34; Факс: +7 (8352) 62-23-34; E-mail: info@academy21.ru;  
Веб-сайт: www.academy21.ru