

## Отзыв

на автореферат диссертационной работы Боровковой Екатерины Андреевны «Использование аутопробиотикотерапии для коррекции микрорэкологических нарушений кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.11. – микробиология (биологические науки)

**Актуальность исследования.** В качестве альтернативы пробиотикам, пребиотикам и фекальной микробной трансплантации всё чаще предлагается использование аутопробиотиков, живых индигенных облигатных представителей микробиоты (как правило, лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков), основным преимуществом которых является максимальная адаптация к существованию в составе микробиоценоза организма хозяина. Однако до сих пор мало изученным остается влияние отдельных индигенных бактерий на кишечный микробиоценоз. В связи с чем, диссертационное исследование Боровковой Е.А., посвящённое изучению биологических свойств и пробиотического потенциала индигенных штаммов *Lactobacillus spp.*, выделенных из кишечника жителей Северо-Кавказского федерального округа (СКФО), и оценке эффективности аутопробиотикотерапии с использованием аутологичных лактобацилл для коррекции дисбиотических состояний, вызванных применением антибиотиков, является актуальным.

**Научная новизна.** Боровковой Е.А. определено видовое разнообразие индигенных штаммов *Lactobacillus spp.*, выделенных из кишечника жителей СКФО, и выявлено, что преобладающими видами являются *L.rhamnosus* (53,5%), *L.plantarum* (33,9%), *L.paracasei* (9,6%), *L.fermentum* (2,4%) и *L.brevis* (0,6%). Проведены исследования биологических свойств индигенных *Lactobacillus spp.*, продемонстрировавшие наличие значительного пробиотического потенциала (средняя адгезивная активность 76,0% штаммов и высокая антагонистическая активность к патогенным и условно-патогенным тест-культурам большинства штаммов *Lactobacillus spp.*: от 59,0% в отношении *S.typhimurium* № 4922 до 100% в отношении *P.aeruginosa* ATCC 27853). Впервые просеквенированы геномы аутоштаммов *L.paracasei* 347–16, *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18, описана структура генома и выявлены типичные для лактобацилл гены антибиотикорезистентности. Установлено, что в исследованных геномах не содержатся гены *ermB*, *ermC*, *tetW* и *tetM*, ассоциированные с мобильными генетическими элементами. Установлено, что использование аутопробиотиков на основе *L.paracasei* 347–16, *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18 с позиции нераспространения детерминант устойчивости к антибактериальным препаратам является безопасным.

Проведено культуральное исследование микробиоценоза кишечника жителей СКФО в возрасте от 20 до 60 лет до начала антибактериальной терапии, показавшее наличие нормобиоценоза у 31% лиц и дисбиотических нарушений кишечника I и II степени у 23% и 46% лиц соответственно. Охарактеризован микробный пейзаж кишечника добровольцев СКФО, изменённый под воздействием антибиотиков, и показано снижение содержания протективной микрофлоры, а именно *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *E.coli* более чем на два порядка, повышение количества *Candida spp.*, а также снижение количества условно-патогенных *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* вплоть до элиминации *Proteus spp.*, *E.coli* lac-, *E.coli* hem+ и *Staphylococcus spp.* Впервые в исследовании с участием добровольцев доказана эффективность аутопробиотикотерапии в коррекции микрорэкологических нарушений кишечника, вызванных применением антибактериальных препаратов. Показана способность аутопробиотиков на основе индигенных лактобацилл восстанавливать нарушенный антибиотиками микробиоценоз кишечника, достоверно повышая и стабилизируя содержание *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *E.coli*.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Благодаря проведённой оценке состояния микробиоценоза кишечника до и после приёма антибиотиков, а также после аутопробиотикотерапии в комплексе с созданием

индивидуального аутопробиотического препарата на основе индигенных *Lactobacillus spp.* определён новый методологический подход к коррекции дисбиотических нарушений в контексте персонифицированной медицины. Депонированы в базу данных GenBank NCBI полногеномные нуклеотидные последовательности *L. paracasei* 347–16, *L. plantarum* 123–17 и *L. plantarum* 83–18. Предложен алгоритм микробиологического мониторинга состава микрофлоры кишечника и коррекции микробиологических нарушений с помощью аутопробиотиков на основе *Lactobacillus spp.*

**Достоверность результатов** диссертационного исследования Боровковой Е.А. подтверждается большим объёмом выборки исследованных штаммов лактобацилл, значительным числом добровольцев, принимавших участие в исследовании, а также большим объёмом проведенных исследований с применением современных микробиологических, молекулярно-генетических, биоинформационных и статистических методов. **Автореферат оформлен** в соответствии с действующими правилами, иллюстрирован рисунками и таблицами и полностью отражает полученные результаты. Цель, задачи и основные положения, выносимые на защиту, четко сформулированы. Выводы научно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. Замечаний по автореферату нет.

**Заключение.** Диссертационная работа Боровковой Екатерины Андреевны «Использование аутопробиотикотерапии для коррекции микробиологических нарушений кишечника», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – микробиология (биологические науки) является завершённой научно-квалификационной работой и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 751 от 26.05.2020 г., № 426 от 20.03.2021 г. «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а ее автор, Боровкова Екатерина Андреевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.11. – микробиология (биологические науки).

В качестве замечаний следует указать неудачное использование термина «микрофлора», который в последнее время все чаще заменяется на «микробиоту».

Из материалов, представленных в автореферате не понятно, производился ли анализ изменения состава микробиоты в зависимости от антибиотикотерапии?

Интересно, как оценивает автор медицинское и биологическое значение снижения количества условно-патогенных микроорганизмов: *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* вплоть до элиминации *Proteus spp.*, *E. coli lac-*, *E. coli hem+* и *Staphylococcus spp.* после терапии антибиотиками?

Зав. лаборатории Биомедицинской микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»,

Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. 8(812)2346868, e-mail: jem@iemspb.ru, доктор медицинских наук,

доцент

Ермоленко Елена Игоревна

«19» 10 2021 г.

Подпись Зав. лаборатории Биомедицинской микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», д.м.н., доцента Ермоленко Елены Игоревны заверяю:

Учёный секретарь Учёного совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»,

доктор биологических наук

Пшенкина Надежда Николаевна