

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Башкирский государственный медицинский
университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор



Павлов В.Н.

марта 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Отдушкиной Ларисы Юрьевны на тему «Биологические свойства энтерококков в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Кишечный микробиом человека выполняет множество функций, направленных на поддержание гомеостаза и здоровья человека, определяющих качество и продолжительность его жизни. Разнообразный видовой состав, сложные межмикробные взаимоотношения, динамичность во времени – все это делает кишечный микробиом объектом пристального изучения. При этом сейчас активно изучается не только качественный и количественный состав микробиоты кишечника в норме и при патологических состояниях, но также активно исследуются механизмы и факторы взаимодействия микробов. Среди доминирующих, представителей микробиоты кишечника, энтерококки занимают одно из ведущих мест. С одной стороны, они активно участвуют в синтезе витаминов, бактериоцинов, в поддержании колонизационной резистентности слизистой кишечника, с другой стороны, известно, что энтерококки способны приобретать устойчивость к антимикробным препаратам и

вызывать патологические процессы. Поэтому важно понимать роль энтерококков в кишечном микробиоме, особенно при различных заболеваниях.

Туберкулёз распространённое инфекционное заболевание, являющееся одной из главных причин смертности в мире. Особенности туберкулёзного процесса на современном этапе заключаются в широкой распространённости множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий, что предопределяет длительные курсы противотуберкулезной терапии с использованием большого числа противотуберкулезных препаратов. При этом на фоне лечения у больных возникают глубокие микроэкологические нарушения, сопровождающиеся утяжелением туберкулёзного процесса и снижением приверженности пациентов к терапии. Возрастает необходимость разработки новых методов коррекции микробиома и оценки их эффективности у пациентов с туберкулезом легких на основе исследования биоценологических связей резидентных и факультативных представителей кишечного микробного сообщества. На сегодняшний момент информация о микробиоте пациентов с туберкулезом легких, биологических свойствах энтерококков, эффективности коррекции микроэкологических нарушений ограничена, что диктует необходимость исследования как кишечных микробных сообществ у пациентов с различными формами туберкулеза, так и структурно-функциональных особенностей резидентных микроорганизмов, в том числе энтерококков. Таким образом, диссертационная работа Отдушкиной Л. Ю. является актуальной и представляет значительный научный и практический интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. Впервые с использованием современных спектральных и хроматографических методов изучены функциональные и структурные свойства энтерококков, представлено видовое разнообразие данных бактерий. Автором показано, что после начала противотуберкулезной терапии остается стабильным видовой состав, адгезивные и колонизационные свойства энтерококков, что свидетельствует о высоких адаптационных способностях данных бактерий в условиях противотуберкулезной терапии и сохранении симбиотических связей с макроорганизмом. В опытах *in vitro* продемонстрированы партнерские трофические

взаимоотношения между *E.faecalis* и *E.faecium*, проявляющиеся сходной скоростью утилизации углеводсодержащего субстрата и синтезом молочной кислоты.

Впервые показаны синтрофные связи между бифидобактериями и энтерококками, за счет выделения бактериями рода *Enterococcus* протеаз, обладающих альфа-химотрипсинподобным механизмом действия. Установлено, что в результате воздействия на белоксодержащий субстрат протеаз энтерококков формируются продукты, обладающие бифидогенным действием. Автором получены данные об антикаталазной активности экзометаболитов энтерококков, снижающих продукцию антиоксидантного фермента у *Candida albicans*, что демонстрирует участие энтерококков в регуляции состава кишечных микросимбионтов на основе формирования непрямых антагонистических воздействий.

Впервые представлена оценка положительного действия синбиотических препаратов у больных с туберкулезом легких, на основе исследования у энтерококков содержания ненасыщенных кислот клеточной стенки, которые увеличиваются в 10 раз и в 3 раза увеличивается содержание ионов Са и Na, что в свою очередь сказывается на продукции лактата, синтез которого повышается в 1,5 раза.

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и вытекают из проведенных исследований.

Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки

Тема диссертационного исследования Отдушкиной Л. Ю. соответствует приоритетному направлению Стратегии научно-технического развития Российской Федерации (Указ Президента РФ № 642 от 01.12.2016) в пункте «перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)». Диссертационная работа Отдушкиной Л. Ю. выполнена в соответствии с планом комплексной научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России: «Исследование микрофлоры населения Кузбасса в норме и при патологических состояниях» (номер государственной регистрации 01200902450).

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертационной работы

Результаты, полученные автором, имеют существенное теоретическое и практическое значение.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что в результате проведенных исследований получены новые данные о механизмах функционирования микробиома кишечника при различных заболеваниях и о роли энтерококков и их экзометаболитов в жизнедеятельность микробного сообщества кишечника.

Работа имеет несомненную практическую значимость. Результаты по исследованию состава кишечного микробиома, характера микрoэкологических нарушений в следствии противотуберкулезной терапии используются для персонафицированной профилактики и нивелирования гастроинтестинального синдрома у пациентов с туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью, что значительно улучшает качество жизни пациентов, вследствие устранения симптоматики нарушений (акт внедрения в практическое здравоохранение от 03.06.2024).

Полученные данные по стабильности биологических свойств (адгезия, колонизационный уровень, кислотообразование) микроорганизмов рода *Enterococcus* при приеме пациентами противотуберкулезных препаратов раскрывают перспективы для разработки бактериальных иммунобиологических препаратов для фтизиатрических пациентов на основе бактерий данного таксона. По результатам исследования разработаны методические рекомендации «Комплексная оценка функциональных свойств энтерококков в кишечном микробиоме», которые используются для научных изысканий в лаборатории иммунохимии Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской Академии наук «Институт экологии человека» (акт внедрения от 15.05.2023).

Полученные автором результаты по изменению жирнокислотного состава клеточных стенок и микроэлементного состава энтерококков после курса коррекции микрoэкологических нарушений при противотуберкулезной терапии можно использовать в качестве критериев оценки микробиологической эффективности коррекции кишечного микробиома у пациентов во время длительного противотуберкулезного лечения.

На кафедре микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России сформирована рабочая коллекция энтерококков от пациентов с туберкулезом легких, позволяющая осуществлять дальнейшие фундаментальные и прикладные исследования микробиома при инфекционной патологии, часть штаммов энтерококков используется в учебном процессе (акт внедрения от 29.09.2023). Новые данные о роли энтерококков в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом внедрены в образовательный процесс ВУЗа по направлениям подготовки «Медико-профилактическое дело», «Лечебное дело», «Педиатрия» (акт внедрения от 06.06.2023 г.).

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, определяется логически выстроенным планом исследования, направленным на решение поставленных задач, с использованием комплекса микробиологических и физико-химических методов исследований (газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, атомно-эмиссионная спектроскопия, ультрафиолетовая спектроскопия). Проведенный большой объем исследований по изучению биологических свойств энтерококков (n=198) и оценке межмикробных взаимодействий (n=1188), является достаточным для корректной статистической обработки данных с применением специализированного программного обеспечения, что позволяет считать результаты работы достоверными.

Диссертация апробирована на межкафедральном заседании при участии кафедр микробиологии и вирусологии; эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии; нормальной физиологии; фтизиатрии; общей гигиены ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 19.06.2024 г.).

Основные результаты диссертационной работы Отдушкиной Л.Ю. доложены и обсуждены на 5 научно-практических конференциях и конгрессах: VI Национальном конгрессе бактериологов (Казань, 14-16 сентября 2021 г.), Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 23-24 декабря 2021г.), XXIII Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию Центра охраны здоровья

шахтеров «Многопрофильная больница: инновационные решения» (Ленинск-Кузнецкий, 19-20 мая 2023 г.), VIII Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (Санкт-Петербург, 5-7 июня 2024 г.). Диссертантом опубликовано 15 печатных работ, в том числе 9 статей в изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, 5- тезисы конференций, 1 методические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования по предупреждению развития побочных явлений от противотуберкулезной терапии, основанные на персонифицированном исследовании кишечной микробиоты и персонифицированной оценке клинической и микробиологической эффективности коррекции микрoэкологических нарушений, рекомендуются для использования в лечебных и диагностических подразделениях фтизиопульмонологических учреждений для повышения эффективности лечения туберкулеза.

Полученные данные о структурно-молекулярных особенностях и функциональных свойствах микроорганизмов рода *Enterococcus* при противотуберкулезной терапии, могут использоваться для разработки новых подходов и средств здоровьесбережения путем коррекции кишечной микробиоты при инфекционной патологии для целевых когорт пациентов.

Соответствие специальности

По тематике, методам исследования, научным положениям и выводам диссертационная работа Отдушкиной Л. Ю. соответствует паспорту специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки) и областям исследования: пункт 13 – «симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных», 16 – «межмикробные взаимодействия, включая синтрофные ассоциации и чувство кворума».

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Отдушкиной Л. Ю. изложена на 127 страницах машинописного текста, включает 5 таблиц, 23 рисунка. Диссертация состоит из введения (включающего методологию и методы исследования), обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Текст диссертации изложен логично, аргументированно, каждая глава заканчивается заключением. Список литературы состоит из 130 источников, в том числе 58 отечественных и 72 зарубежных.

Содержание диссертации, научные положения, полученные результаты, выводы и рекомендации в необходимом объеме представлены в автореферате и полностью соответствуют тексту диссертации. Оформление диссертации и автореферата полностью соответствует требованиям ВАК РФ. Принципиальных замечаний по работе нет.

В ходе работы к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. По какой причине в задачи исследования не ставили изучение антибиотикорезистентности энтерококков, ведь данные микроорганизмы относятся к группе патогенов с растущей устойчивостью к антимикробным препаратам?
2. Какие механизмы лежат в основе изменения состава жирных кислот клеточных стенок у энтерококков после применения бактериального препарата?

Заключение

Диссертационная работа Отдушкиной Ларисы Юрьевны на тему «Биологические свойства энтерококков в кишечном микробиоме у пациентов с туберкулезом легких» является законченной научно-квалифицированной работой по специальности 1.5.11. Микробиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Захаровой Юлии Викторовны, содержащей новое решение актуальной научной задачи в микробиологии – повышение эффективности лечения туберкулеза за счет коррекции микрoэкологических нарушений на основе полученных данных о роли энтерококков в кишечном микробиоме при противотуберкулезной терапии.

Диссертационная работа Ларисы Юрьевны Отдушкиной «Биологические свойства энтерококков в кишечном микробиоме у пациентов с туберкулезом легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения «О порядке присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 10.02.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор, Лариса Юрьевна Отдушкина заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Отзыв на диссертационную работу Отдушкиной Ларисы Юрьевны заслушан и одобрен на кафедральном совещании кафедры микробиологии и вирусологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №78 от 5 марта 2025 г.).

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 450005, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3.

Тел.: +7(347) 272-83-88

e-mail: tuygunov@mail.ru

доктор медицинских наук, профессор

Туйгунов Марсель Маратович

Подпись Туйгунова Марселя Маратовича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: +7 (347) 272-11-60 e-mail: ucs@bashgmu.ru

доктор фармацевтических наук

17.03.2025



Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Мещерякова Светлана Алексеевна