

Заключение Комиссии диссертационного совета 64.1.004.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по кандидатской диссертации Отдушкиной Ларисы Юрьевны «Биологические свойства энтерококков в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 — Микробиология

Научный руководитель:

Захарова Юлия Викторовна – доктор медицинских наук (03.02.03 - микробиология) профессор кафедры микробиологии и вирусологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России).

Работа Отдушкиной Л.Ю. соответствует специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки).

Работа посвящена изучению роли энтерококков при микрoэкологических нарушениях кишечного микробиома, ассоциированных с антимикробной терапией, у пациентов с туберкулезом легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью.

В ходе проведенного Отдушкиной Л. Ю. исследования показана стабильность видовой структуры, колонизационных свойств и метаболической активности доминирующих видов энтерококков, вне зависимости от приема пациентами противотуберкулезных препаратов, что демонстрирует высокие адаптационные возможности данных бактерий, и перспективы в части разработки бактериальных пробиотических препаратов для когорты пациентов с туберкулезом легких.

Установлено, что в условиях микрoэкологического дисбаланса кишечной микробиоты *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* формируют партнерские межвидовые взаимоотношения, основанные на сходных трофических характеристиках - скорости утилизации углеводов, лактатпродуцирующей активности, направленные на поддержание стабильной рН кишечной среды, что может использоваться как способ повышения эффективности противотуберкулезной терапии вследствие оптимизации процессов всасывания антимикробных препаратов в кишечнике.

Выявлены новые данные о непрямом антагонизме *E. faecalis* к грибам *Candida albicans*, реализующемся за счет синтеза экзометаболитов с антикаталазным действием, снижающих активность антиоксидантного фермента у грибов, что является перспективным для разработки новых средств и способов лечения кандидозных инфекций, основанных на естественных метаболом-ассоциированных взаимодействиях. Полученные автором данные о взаимодействии энтерококков с бифидобактериями на белок-содержащем субстрате (казеине) с участием протеаз энтерококков, свидетельствуют о возможности коррекции количественного уровня бифидобактерий в кишечном микробиоме за счет межродовых синтрофных связей. Соискателем получены данные об изменении после коррекции микробиома пробиотическими бактериями химического состава энтерококков – у них повышается содержание ненасыщенных и длинноцепочечных

жирных кислот, содержание кальция и натрия, а также увеличивается лактатпродуцирующая активность. Результаты работы свидетельствуют о том, что кишечные энтерококки у пациентов с туберкулезом легких являются резидентными симбиотическими бактериями, при противотуберкулезной терапии проявляющие стабильность состава популяции и биологических свойств (колонизационные свойства, продукция лактата), изменяющие после коррекции микробиома пробиотическими бактериями химический состав клеток, что позволяет рекомендовать энтерококки, как индикаторы положительных эффектов пробиотикотерапии у пациентов с туберкулезом легких.

Теоретической значимостью работы является то, что представлены новые данные о межмикробных трофических и метаболомных взаимодействиях, о взаимосвязи химического состава бактерий и активности катаболизма углеводов, что дополняет представления о роли энтерококков в многокомпонентном кишечном сообществе при микрoэкологических нарушениях и имеет значение для разработки новых подходов скрининга штаммов с биотехнологическим потенциалом и разработки пробиотических средств для когорты пациентов с туберкулезом легких.

Практическая значимость заключается в том, что результаты по исследованию энтерококков у пациентов с туберкулезом легких и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) могут служить основой для разработки способов повышения эффективности противотуберкулезной терапии и снижения скорости формирования МЛУ у микобактерий на основе коррекции кишечной микробиоты.

На кафедре микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России сформирована коллекция энтерококков от пациентов с туберкулезом легких, позволяющая осуществлять дальнейшие фундаментальные и прикладные исследования микробиома при инфекционной патологии. Разработаны методические рекомендации «Комплексная оценка функциональных свойств энтерококков в кишечном микробиоме», где предложены критерии и методика оценки их роли в кишечном сообществе (утвержденные 16.11.2021 г. Министром здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса). Методические рекомендации внедрены в работу лаборатории иммунохимии Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской Академии наук «Институт экологии человека» (акт внедрения от 15.05.2023).

Предложения по предупреждению развития гастроинтестинального синдрома у пациентов с туберкулезом легких и МЛУ возбудителя, основанные на персонафицированном исследовании микробиома и назначении при противотуберкулезной терапии бактериальных препаратов, корректирующих микробиоту, внедрены в работу ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой» (акт внедрения в работу от 03.06.2024).

Штаммы *Enterococcus faecalis* ККМЧ № 48, *Enterococcus faecium* ККМЧ № 84 используются для проведения практических занятий по направлениям подготовки «Медико-профилактическое дело», «Лечебное дело», «Педиатрия» (акт внедрения от 29.09.2023). Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и используются при чтении лекций при изучении дисциплины «Микробиология, вирусология» по направлениям подготовки «Медико-профилактическое дело»,

«Лечебное дело», «Педиатрия» (акт внедрения от 06.06.2023 г.).

О достоверности работы свидетельствует достаточный объем исследований, применение современных, объективных физико-химических и микробиологических методов исследования, формулирование результатов на основе принципов доказательной медицины. Научные положения и выводы, сформулированные Отдушкиной Л. Ю., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 Микробиология.

Комиссия не установила в диссертации и в автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Результаты проверки с помощью системы «Антиплагиат» показал, что оригинальность текста составляет 91,41%.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 5 научно-практических конференциях и конгрессах: Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2021, 2022), VI Национальном конгрессе бактериологов (Казань, 2021), XXIII Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию Центра охраны здоровья шахтеров «Многопрофильная больница: инновационные решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2023), VIII Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (Санкт-Петербург, 2024).

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 9 статей в изданиях, включенным в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета 64.1.004.01.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве **официальных оппонентов** предлагаются:

1. Лазарева Анна Валерьевна - доктор медицинских наук (03.02.03 - микробиология), заведующая лабораторией микробиологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Подопригора Ирина Викторовна - кандидат медицинских наук (03.02.03 - микробиология), заведующий кафедрой микробиологии имени В. С. Киктенко федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Согласие оппонентов и ведущей организации имеются.

**Заключение:** комиссия Диссертационного совета 64.1.004.01. рекомендует

диссертацию Отдушкиной Ларисы Юрьевны «Биологические свойства энтерококков в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом легких» по специальности 1.5.11. Микробиология к приему к защите.

Заключение подготовили члены Диссертационного совета 64.1.004.01:

**Председатель:**

Главный научный сотрудник лаборатории  
клинической

микробиологии и биотехнологии

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского

Роспотребнадзора,

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный деятель науки РФ

Афанасьев Станислав Степанович

**Члены комиссии:**

Профессор кафедры микробиологии,

вирусологии ИМП им. З.П. Соловьева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Ефимов Борис Алексеевич

Руководитель отдела микробиологии

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского

Роспотребнадзора,

доктор медицинских наук, профессор

Миронов Андрей Юрьевич

Заведующий отделом клинической

фармакологии с центром клинических

исследований ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова

ДМЗ г. Москвы,

доктор медицинских наук, профессор

Митрохин Сергей Дмитриевич