

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Оренбургского федерального исследователь-
ского центра
Уральского отделения
Российской академии наук,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
доцент



С.В. Черкасов

Отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук о значимости диссертационной работы Лазарева Сергея Александровича на тему: «Исследование биологической активности метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus*», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Микросимбиоз, находясь в тесной связи с биотопом организма человека, формирует определенное состояние гомеостаза, зависящее не только от макропартнера, но и, в том числе от качественного и количественного состава микробиоты (эубиоз/дисбиоз). Указанные моменты важны для формирования не только здоровья, но и патологии, которая развивается на фоне дисбиотических нарушений микросимбиоза (Бухарин О.В. соавт., 2014; Hills R.D. et.al., 2019). В связи с этим, особую актуальность приобретает проблема профилактики и коррекции дисбиотических нарушений, возникающих как на фоне инфекционных и неинфекционных заболеваний, так и в резуль-

тате применения различных препаратов, в том числе антибактериальных (Rogers M. et.al., 2016; Karakan T. et.al., 2021). Традиционные пробиотики, содержащие живые микроорганизмы, имеют ряд ограничений, включая нестабильность, возможные побочные эффекты у иммунокомпрометированных пациентов и ограниченную эффективность. Это обуславливает необходимость поиска новых эффективных средств, способных избирательно восстанавливать микробиоценоз различных биотопов человека (Nataraj V.H. et.al., 2020; Scott E. et.al., 2022).

Одним из перспективных направлений современной микробиологии и биотехнологии является разработка метабиотиков/постбиотиков - препаратов на основе метаболитов пробиотических микроорганизмов, не содержащих живых клеток. Предполагается, что такие средства обладают высокой стабильностью, биодоступностью и меньшим риском побочных реакций, что делает их особенно востребованными в клинической практике и профилактической медицине (Scott E. et.al., 2022; Maguire M., Maguire G., 2024).

Среди перспективных биотехнологических культур бактерии *Bacillus subtilis* представляют значительный интерес как продуценты биологически активных метаболитов, проявляющие антагонистические, иммуномодулирующие и ферментативные свойства. Однако выраженность биологических свойств бацилл данного вида, как и любых других видов микроорганизмов, штаммоспецифична. В связи с чем, интерес представляет поиск штаммов *B. subtilis* и характеристика особенностей биологической активности их метаболитов.

Таким образом, изучение биологических свойств метаболитов *B. subtilis*, представляет собой актуальную научную задачу, направленную на расширение арсенала эффективных и безопасных средств коррекции дисбиотических изменений микробиоты различных биотопов человека. Данное исследование имеет высокую значимость как в теоретическом, так и в прикладном аспектах и отвечает приоритетным задачам отечественной науки в области медицины и биотехнологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование Лазарева Сергея Александровича соответствует П.21 подпункт «в) переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий» подраздела «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития» раздела III. Стратегические ориентиры и возможности научно-технологического развития Указа Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145 "О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации».

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Лазарева С.А. заключается в том, что проведенные исследования позволили выявить антимикробную активность метаболитов исследуемых штаммов *B. subtilis* ЗН и их ингибирующее действие на формирование биопленок условно-патогенных бактерий. В составе метаболитов бацилл были обнаружены цитокиноподобные вещества, что открывает новые перспективы для дальнейших исследований механизмов симбиотических отношений микробиоты и хозяина. Кроме того, на модели экспериментального дисбиоза продемонстрировано штаммоспецифичное пробиотическое действие метаболитов штаммов *B. subtilis* ЗН и *B. subtilis* 1719, связанное с избирательной элиминации условно-патогенной микробиоты и приводящее к восстановлению микробиоценоза экспериментальных животных. Полученные материалы свидетельствует о высокой биологической активности полученных опытных образцов метабиотиков и потенциале их дальнейшего применения в качестве компонентов лекарственных средств для селективной коррекции дисбиотических нарушений микробиоты.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование, проведённое Лазаревым С.А., обладает научной и практической значимостью. Результаты работы расширяют современные пред-

ставления о биологических эффектах метаболитов штаммов *B. subtilis* и открывают перспективу создания новых метаболитных пробиотиков/постбиотиков с селективным действием на различных представителей микробиоты для коррекции микросимбиоза при инфекционных и соматических заболеваниях человека.

Научно-практическая значимость данного исследования позволила внедрить полученные результаты и сформулированные выводы в образовательный процесс на кафедре биотехнологии и промышленной фармации ИТХТ им. М.В. Ломоносова, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет». Материалы исследования используются в преподавании лекционных курсов «Биопрепараты: получение, выделение, очистка» и «Фармацевтическая биотехнология». Также результаты внедрены в компании ООО «НПЦ» (Россия, Санкт-Петербург) для изготовления пробиотического продукта симбиотического типа.

Личный вклад автора

Лазареву С.А. принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, проведении научно-информационного поиска по теме, формулировке цели и задач исследования, выполнении экспериментов, статистической обработке данных и обосновании ключевых положений диссертации.

Кроме того, соискатель активно участвовал в практической реализации результатов, включая подготовку научных публикаций, выступления на конференциях и написание текста диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные научные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Лазаревым С.А. рекомендуются для включения образовательный процесс при подготовке специалистов в области медицины и биотехнологии.

Характеристика метаболитов штаммов *B. subtilis* ЗН и *B. subtilis* 1719, представленная соискателем представляет интерес для специалистов различных профилей – врачей-бактериологов и биотехнологов научных учреждений и производственных лабораторий, что будет способствовать разработке но-

вые биопрепаратов на основе метаболитов бактерий для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с различной патологией.

Количество печатных работ

В рамках проведённого исследования автором опубликовано 10 печатных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 2 статьи, включенные в международные базы данных; 1 статья, включенная в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 иная публикация, а также 3 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Лазарева С.А. представляет собой логически выстроенное и завершённое научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 1.5.11. Микробиология. Текст диссертации изложен на 133 страницах машинописного текста и включает все необходимые структурные элементы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение собственных экспериментальных данных с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейших исследований, список сокращений и условных обозначений, а также перечень использованных источников.

Работа включает 21 таблицу и 6 иллюстраций, что свидетельствует о достаточной визуализации и систематизации полученных данных. Библиографический список насчитывает 215 источников, из которых 67 отечественных и 148 зарубежных, что отражает высокую степень проработки литературной базы и опору на современные достижения мировой науки.

Во «Введении» обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Этот раздел чётко отражает логику постановки научной проблемы и подводит к выбору методологических подходов.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит глубокий и систематизированный анализ современных научных представлений о микробиоте человека, механизмах развития дисбиоза, перспективах и проблемах создания пробиотиков и метабиотиков, а также роли *B. subtilis* как продуцента биологически активных веществ. Обзор включает не только классические исследования, но и новейшие данные, что подчёркивает высокий уровень осведомлённости автора о текущем состоянии исследуемой проблемы.

Глава 2 «Материалы и методы» подробно описывает используемые экспериментальные подходы. Представлены характеристики исследуемых штаммов, условия культивирования, методы выделения и анализа метаболитов, включая хромато-масс-спектрометрию, а также методы оценки биологической их активности *in vitro* и *in vivo*. Даны обоснования выбора экспериментальных моделей, объёмов выборки, методов статистической обработки данных, что обеспечивает воспроизводимость и научную достоверность исследования.

Глава 3 «Результаты и обсуждение» представляет собой основную часть диссертации, в которой изложены результаты оценки антимикробной, биопленкоингибирующей и пробиотической активности метаболитов *B. subtilis* 3Н и 1719. Обсуждение сопровождается сравнительным анализом с литературными данными, что подчёркивает критический подход автора и умение интерпретировать полученные результаты в контексте современной науки.

Заключение, выводы и практические рекомендации демонстрируют внутреннюю логическую завершенность исследования. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и полученным данным. Практические рекомендации подкреплены результатами и направлены на возможное применение метаболитов в фармацевтической и медицинской практике.

Таким образом, структура диссертационной работы чётко соответствует классическим научным стандартам, содержание отличается глубиной, обоснованностью и научной зрелостью, а сама работа представляет собой завершенное, оригинальное исследование, обладающее высокой научной и практической значимостью.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Вместе с тем, существует ряд замечаний и вопросов, не влияющих на научную и практическую ценность выполненного исследования:

1. В разделе 2.1. «Объекты исследования» нет информации из какой коллекции получены штаммы или источник их выделения.

2. Чем обусловлен выбор тест-штаммов бактерий при определении антимикробной активности метаболитов бацилл?

3. Влияли ли метаболиты исследуемых штаммов *B. subtilis* 3Н и 1719 на антибиотикорезистентные культуры микроорганизмов и были ли использованы в работе такие тест-штаммы?

4. Как Вы думаете, какова роль цитокин-подобных молекул, выявленных в супернатанте исследуемых штаммов бацилл, в межмикробных взаимоотношениях и в формировании симбиотических отношений с хозяином?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лазарева Сергея Александровича на тему: «Исследование биологической активности метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - получение метаболитов пробиотических штаммов *B. subtilis* (3Н и 1719) и исследование их биологической активности в опытах *in vitro* и *in vivo*, имеющей существенное значение для микробиологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Лазарев Сергей Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 1.5.11. Микробиология.

Диссертационная работа Лазарева Сергея Александровича на тему: «Исследование биологической активности метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus*», автореферат и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (протокол № 5 от «22» апреля 2025 г.).

Заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ОФИЦ УрО РАН),

Доктор медицинских наук (1.5.11. Микробиология),
доцент, профессор РАН



Перунова Наталья Борисовна

«22» апреля 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора РАН Перуновой Н.Б. заверяю:

Начальник отдела кадров ОФИЦ УрО РАН  И.В. Турленко

«22» апреля 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук; 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11, +7(3532)77-54-17; e-mail: ofrc@list.ru; сайт: <https://orennc.ru/>