

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФГБНУ НИИ вакцин и
сывороток им. И.И. Мечникова,
д.м.н., профессор,
член-корр. РАН,



Свитич О.А. Свитич О.А.

«07» июня 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова»

на основании решения заседания Отдела микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Диссертация «Исследование биологической активности метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Лазарев Сергей Александрович, 1994 года рождения, гражданство РФ, окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Врач по общей гигиене, по эпидемиологии».

В 2018 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в

аспирантуре по специальности 1.5.11. Микробиология. Отчислен из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 3/2024 от 22.05.2024 года выдана в ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

С 2019 года по 2023 год работал в должности младшего научного сотрудника лаборатории протективных антигенов ФГБНУ "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова". В 2024 году переведен на должность научного сотрудника лаборатории протективных антигенов ФГБНУ "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова".

Научный руководитель – Михайлова Наталья Александровна, д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Исследование биологической активности метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus*», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация представляет собой законченное, самостоятельное исследование указанной темы.

Актуальность темы диссертационного исследования

Разработка и внедрение в медицинскую практику новых высокоэффективных пробиотических препаратов отечественного производства представляет собой актуальную задачу. Бактерии *Bacillus subtilis* являются одними из самых мощных продуцентов биологически активных метаболитов, полезных для человека. Известен штамм *B. subtilis* 3Н, обладающий высокой антагонистической активностью в отношении широкого круга патогенных и

условно-патогенных микроорганизмов. Этот штамм применяется в клинической практике в качестве пробиотика. Штамм бактерий *Bacillus subtilis* 1719, выделенный в естественных условиях, проявляет широкий спектр антагонистической активности, иммуномодулирующую активность, продуцирует комплекс гидролитических ферментов. Изучение состава и биологических свойств метаболитов этих штаммов представляет интерес для оценки возможности их дальнейшего практического применения в качестве основы новых пробиотических препаратов.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль в обобщении данных литературы, формулировании темы диссертации, сборе биоматериалов, проведении экспериментов, обработке полученных результатов и написании публикаций.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Результаты проведенных исследований получены с помощью валидированных микробиологических, биохимических, биофизических, биологических и статистических методик. Использованное в работе оборудование сертифицировано.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые установлено, что в зависимости от состава питательной среды и времени выращивания, исследуемые культуры *B. subtilis* в процессе глубинного периодического культивирования секретируют протеолитические, амилазные ферменты и противомикробные низкомолекулярные соединения (<5 кДа). Впервые выявлено ингибирующее действие исследуемых метаболитов на биопленкообразование условно-патогенных микроорганизмов. Впервые выявлены различия в аминокислотном составе исследуемых метаболитов. Установлено, что в процессе культивирования *B. subtilis* 3Н продуцирует валин, гистидин, тирозин и треонин. *B. subtilis* 1719 синтезирует валин, гистидин, глютамин, лизин, тирозин и фенилаланин. Впервые в составе исследуемых метаболитов обнаружены вещества, подобные цитокинам IL-1 β ,

IL-8, IL-1 β , IL-31 у штамма 3Н; IL-1 α , IL-31, IL-13 и IL-33 у штамма 1719. На модели экспериментального дисбиоза выявлены специфические особенности пробиотического действия метаболитов штаммов *B. subtilis*, проявляющиеся в реабилитации индигенной микробиоты и избирательной элиминации условно-патогенных микроорганизмов.

Практическая значимость проведенных исследований

При коррекции лекарственного дисбиоза выявлен ряд различий в нормализации микробиоценоза, связанный со специфическим набором функций каждого штамма. Исходя из полученных результатов, метаболиты штаммов *B. subtilis* могут быть рекомендованы в качестве основ лекарственных средств для избирательной коррекции дисбиоза, а также в качестве компонентов комплексных пробиотических препаратов, обладающих широким спектром действия.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Выявленный состав и биологические свойства исследуемых метаболитов вносят вклад в понимание механизма пробиотического действия сенной палочки и подтверждают специфичность штаммов-продуцентов *B. subtilis*. Полученные результаты открывают перспективу применения специфических метаболитов в клинической практике для персонализированной терапии дисбиотических нарушений различных биотопов организма пациента.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре биотехнологии и промышленной фармации ИТХТ им. М.В. Ломоносова, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» в виде информации, представленные в лекционных курсах: «Биопрепараты: получение, выделение, очистка» и «Фармацевтическая Биотехнология». Акт внедрения от 14.05.2024.

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Проводимое исследование в рамках диссертационной работы «Исследование биологической активности метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus*» обосновано и одобрено Локальным советом по этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» от 13.07.2022.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

1.5.11. Микробиология

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано **10** работ, в том числе **2** научные статьи в журналах, входящих в международные базы данных, **1** из которых обзорная; **1** статья в журнале, входящем в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК; **1** иная статья; **6** публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, входящих в международные базы данных:

1) Михайлова, Н. А. Современные представления о про-/эукариотических взаимодействиях организма человека - основа создания нового поколения пробиотических препаратов / Н. А. Михайлова, Д. А. Воеводин, С. А. Лазарев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – №4. – С. 346-355. (обзорная) [Scopus].

2) Исследование пробиотической активности метаболитов бактерий *Bacillus subtilis* при экспериментальном дисбиозе / С. А. Лазарев, Н. О. Вартанова, А. В. Поддубиков, Н. А. Михайлова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. –2023. – Т.23. – № 3-1. – С. 431-442. [Chemical Abstracts]

Оригинальная научная статья в журнале, входящем в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК:

1) Лазарев, С. А. Противомикробные и ферментативные свойства метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus subtilis* 3Н и *Bacillus subtilis* 1719 / С. А. Лазарев, Н. А. Михайлова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – №4. – С. 29-33.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Лазарев, С. А. Влияние состава питательной среды на прирост биомассы и синтез противомикробных метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus subtilis* / С. А. Лазарев, В. Г. Арзуманян, Н. А. Михайлова // Бактериология. – 2021. – Т.6. – №2. – С. 38-42.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Лазарев, С. А. Влияние метаболитов *Bacillus subtilis* на рост и биопленкообразование *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* / С. А. Лазарев, Н. А. Михайлова // New Approaches in the Field of Microbiology, Virology and Immunology: Сборник тезисов молодых ученых в рамках международных студенческих школ Сеченовского Университета, Москва, 11–12 марта 2020 года. – Москва: Издательство "Перо", 2020. – С. 20.

2) Лазарев, С. А. Действие метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus subtilis* на биопленкообразование условно патогенных бактерий / С. А. Лазарев, Н. А. Михайлова // Биотехнология: состояние и перспективы развития: Материалы международного форума, Москва, 28–30 октября 2020 года. Том ВЫПУСК 18. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Экспо-биохим-технологии", 2020. – С. 57-59.

3) Лазарев, С. А. Антагонистическая активность пробиотического штамма *Bacillus subtilis* против *Candida albicans* / С. А. Лазарев, Н. А. Михайлова, В. Г. Арзуманян // Успехи медицинской микологии. – 2021. – Т. 22. – С. 68-72.

4) Lazarev S. The Effect of Biologically Active Substances on *Bacillus subtilis* Growth and Functional activity. / S. Lazarev, N. Mikhailova, D. Voevodin //

KnE Life Sciences / 8th Scientific and Practical Conference «Biotechnology: Science and Practice». – 2022. – P. 501-506.

5) Лазарев, С. А. Исследование безвредности метаболитов пробиотических штаммов *B. subtilis* / С. А. Лазарев, Н. А. Михайлова // New Approaches in the Field of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology. Сборник тезисов молодых ученых в рамках международной конференции, посвященной 300-летию РАН. Москва, 20-21 апреля 2023г / Под редакцией В.В. Зверева. – Москва: Издательство "Перо", 2023. – С. 30.

6) Лазарев, С. А. Бактерии *Bacillus subtilis* - продуценты цитокиноподобных веществ / С. А. Лазарев, Е.О. Калиниченко, С.А. Сходова, Н.А. Михайлова // Актуальная биотехнология. –2023. – №2. – С. 19-20.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях

- 1) Научная конференция молодых ученых с международным участием «New approaches in the field of Microbiology, Virology and Immunology» в рамках международных студенческих школ Сеченовского университета (Россия, Москва, 2020);
- 2) Международный Форум «Биотехнология: Состояние и перспективы Развития» (Россия, Москва, 2020);
- 3) VIII международная научно-практическая конференция «Биотехнология: наука и практика» (Россия, Ялта, 2020);
- 4) Научная конференция молодых ученых с международным участием «New approaches in the field of Microbiology, Virology, Epidemiology and Immunology», посвященная 300-летию РАН (диплом II степени на конкурсе молодых ученых) (Россия, Москва, 2023);
- 5) XI международная научно-практическая конференция «Биотехнология: наука и практика» (Россия, Туапсе, 2023).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Лазарева Сергея Александровича «Исследование биологической активности метаболитов пробиотических штаммов *Bacillus*» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Заключение принято на заседании отдела микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., протокол № 4 от 23.05.2024 г.

Председатель заседания,
доктор мед. наук, профессор, главный
научный сотрудник ФГБНУ НИИ
вакцин и сывороток им. И.И.
Мечникова

И.М. Грубер

Подпись И.М. Грубер «заверяю»
Начальник отдела кадров
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова



Е.В. Лукачева