

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 999.219.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ПЕРМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 01 февраля 2019 № 60

О присуждении **Безматерных Ксении Викторовне**, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация **«Влияние биологически активных соединений на индукцию стрессовых регулонов и толерантность к антибиотикам у бактерий *Escherichia coli*»** по специальности 03.02.03 Микробиология принята к защите 29.11.2018 г. (протокол заседания № 18/1) диссертационным советом Д 999.219.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614099, г. Пермь, ул. Ленина, 13а, и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, приказ о создании диссертационного совета № 171/нк от 02 октября 2018 г.

Соискатель **Безматерных Ксения Викторовна** 1988 года рождения, в 2011 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный университет», в 2016 г. окончила заочную аспирантуру Института экологии и генетики

микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук, работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории физиологии и генетики микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории физиологии и генетики микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор биологических наук Смирнова Галина Васильевна, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и генетики микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН.

Официальные оппоненты: Несчисляев Валерий Александрович, доктор медицинских наук, доцент, начальник отдела препаратов бактериотерапии филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед»; Годовалов Анатолий Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, в своем положительном заключении, подписанном Немцевой Наталией Вячеславовной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей лабораторией водной микробиологии, указала, что диссертация Безматерных К.В. «Влияние биологически активных соединений на индукцию стрессовых регулонов и толерантность к антибиотикам у бактерий *Escherichia coli*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой выявлено наличие

сложных взаимодействий кишечных бактерий с полифенолами и экистероидами в составе растительных продуктов и пищевых добавок, имеющей существенное значение для развития экспериментальной биологии и микробиологии, и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 26 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ. Объем научных изданий составляет 77 стр., авторский вклад – 80 %. Сведения об опубликованных работах в диссертации соискателя ученой степени достоверны. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Безматерных, К.В. Влияние экстрактов серпухи венценосной и пажитника сенного на устойчивость бактерий *Escherichia coli* к пероксидному стрессу / К.В. Безматерных, С.О. Володина, В.В. Володин, З.Ю. Самойлова, Г.В. Смирнова, О.Н. Октябрьский // Известия Самарского НЦ РАН. 2013. Т. 15. № 3(5). С. 1567-1570. РИНЦ 0,272.
2. Безматерных К.В. Оценка антиоксидантной активности экстрактов *Allium schoenoprasum* и *Rubus chamaemorus*, произрастающих в Республике Коми / К.В. Безматерных, Т.И. Ширшова, И.В. Бешлей, Н.В. Матистов, Г.В. Смирнова, О.Н. Октябрьский, В.В. Володин // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. № 2. С. 36-40. (SCOPUS, Web of Science). РИНЦ 0,862.
3. Smirnova, G. The effect of 20-hydroxyecdysone on the susceptibility of *Escherichia coli* to different antibiotics / G. Smirnova, K. Bezmaternykh, O. Oktyabrsky // J. Appl. Microbiol. 2016. V. 121(6). P. 1511-1518. (SCOPUS, Web of Science). IF 2,160.
4. Безматерных, К.В. Модифицирующее действие экстрактов кожицы винограда и красного вина на чувствительность бактерий *Escherichia coli* к различным антибиотикам / К.В. Безматерных, Г.В. Смирнова, О.Н. Октябрьский // Вестник Пермского университета. Серия «Биология». – 2016. Вып. 4. С. 322-329. РИНЦ 0,095.
5. Самойлова, З.Ю. Оценка пребиотической активности экстрактов растений для разработки препаратов, стимулирующих кишечную микрофлору / З.Ю. Самойлова, К.В. Безматерных, Г.В. Смирнова, О.Н. Октябрьский //

Вестник Пермского университета. Серия «Биология». 2016. Вып 4. С. 362-367. РИНЦ 0,095.

6. Безматерных, К.В. Влияние кверцетина на чувствительность *Escherichia coli* к стрептомицину / К.В. Безматерных, Г.В. Смирнова, О.Н. Октябрьский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т. 20(S1). С. 12-13. РИНЦ 1,390.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от зав. кафедрой микробиологии и биотехнологии растений и микроорганизмов Ереванского госуниверситета, член-корр. НАН Республики Армения, д.б.н., профессора Трчуняна А.А.; зав. кафедрой физиологии растений и микроорганизмов Пермского государственного национального исследовательского университета, д.б.н., профессора Еремченко О.З.; доцента кафедры «Химия и биотехнология» Пермского национального исследовательского политехнического университета, к.б.н. Виноградовой А.В.

Все полученные отзывы на автореферат положительные, в них отмечается актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования, а также высокий общий и методический уровень выполненной работы. В отзыве д.б.н. Еремченко О.З. имеется замечание, касающееся отсутствия информации о биологической повторности экспериментов, о методах оценки различий между выборками. Во всех отзывах сделано заключение, что диссертация соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, а К.В. Безматерных заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 Микробиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем профессиональной компетентности д.м.н. Несчисляева В.А. и к.м.н. Годовалова А.П. и научными достижениями Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук в области микробиологии и биотехнологии. Несчисляев В.А. – автор более 170 научных публикаций и более 20 патентов на изобретения, имеет звание «Отличник здравоохранения». Годовалов А.П. является специалистом в области микробиологии и иммунологии, имеет более 150 публикаций в российских и зарубежных журналах.

Исследовательский коллектив лаборатории водной микробиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН занимается изучением природных микробных сообществ, экологических взаимоотношений микроорганизмов, микроэкологического мониторинга.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, расширяющая представление о взаимодействии бактерий *Escherichia coli* с полифенолами и экидистероидами в составе растительных экстрактов и пищевых добавок, представляющая существенное значение для развития микробиологии;

разработана новая экспериментальная методика, объединяющая традиционные биохимические подходы в изучении антиоксидантных свойств соединений и микробиологические методы с использованием бактериальных культур. Установлено, что в условиях окислительного стресса наибольший протекторный эффект производили субстанции, содержащие полифенолы с высокой хелатирующей активностью и способностью к аутоокислению с образованием активных форм кислорода, чем субстанции, которые обладали высокой антирадикальной активностью, но демонстрировавшие низкую хелатирующую и прооксидантную способность в химическом тесте;

показано, что экспрессия антиоксидантных генов *katG* и *sodA*, кодирующих каталазу-гидропероксидазу НРІ и Мп-супероксиддисмутазу, тесно коррелирует с содержанием полифенолов в экстрактах и их прооксидантной активностью. Индукция этих генов наряду с высокой хелатирующей способностью, была обязательным условием протекторного действия субстанций на бактерии при окислительном стрессе, вызванным H₂O₂;

обнаружена способность препаратов, содержащих экидистероиды, вызывать SOS-ответ в клетках *E. coli*;

обнаружено, что практически все изученные субстанции обладают способностью модифицировать толерантность бактерий к антибиотикам. Степень и направленность эффекта зависела как от природы и концентрации самого препарата, так и от класса антибиотика, его концентрации и времени экспозиции. Предполагается, что сложный характер влияния субстанций на действие антибиотиков опосредуется совокупностью специфических и

неспецифических механизмов, среди которых ведущую роль играет их влияние на скорость роста и индукцию защитных систем бактерий;

установлена способность исследованных субстанций модифицировать SOS-ответ, индуцированный ципрофлоксацином. Стимулирование экспрессии гена *sulA* сопровождалось усилением бактерицидной активности антибиотика, напротив, снижение индукции SOS-ответа препаратами приводило к уменьшению чувствительности бактерий *E. coli* к антибиотику.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

получены сведения, расширяющие представления о механизмах воздействия биологически активных соединений растительного происхождения на стрессовые регулоны бактерий *E. coli*;

доказаны положения, расширяющие представления о молекулярных механизмах, контролирующих адаптацию бактерий к изменению условий среды;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе классических микробиологических и современных молекулярно-генетических методик; а также высокоточный метод качественного и количественного анализа биологически активных соединений (высокоэффективная жидкостная хроматография);

показано модифицирующее влияние полифенол- и экдистероидсодержащих субстанций на толерантность бактерий к окислительному стрессу и действию антибиотиков.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана микробная тест-система, которая в дальнейшем может быть использована для оценки антиоксидантных и антибактериальных свойств различных биологически активных соединений в отношении различных бактериальных культур;

обнаруженные связи между экспрессией генов антиоксидантных и стрессовых регулонов и глобальными регуляторами, контролирующими рост бактерий, могут быть мишенями при поиске новых антибактериальных препаратов;

выявлены конкретные субстанции, способные снижать или усиливать бактерицидную активность антибиотиков, принадлежащих к разным классам. К числу таких субстанций относятся фармацевтические препараты «Трансверол» и «Серпистен», используемые как кардиопротекторы и адаптогены. При совместном применении антибиотиков с этими препаратами и продуктами, богатыми полифенолами, необходимо учитывать их влияние на эффективность антибиотикотерапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

представленные результаты получены на сертифицированном оборудовании, применяемые микробиологические, биохимические и генетические методы адекватны поставленным задачам и соответствуют мировому уровню;

теоретические положения построены на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового опыта и экспериментальных данных, полученных ранее сотрудниками лаборатории физиологии и генетики микроорганизмов «ИЭГМ УрО РАН» - филиала ПФИЦ УрО РАН и исследователями из других стран;

проведен сравнительный анализ авторских данных и данных, полученных ранее по данной тематике;

использованы современные методы сбора и статистического анализа первичной информации.

Личный вклад соискателя состоит в постановке проблемы, формулировании цели и задач исследования, планировании и непосредственном участии при проведении научных экспериментов, личном участии при анализе и обработке фактического материала, обобщении результатов и подготовке основных научных публикаций по диссертационной работе.

На заседании **01 февраля 2019 года** диссертационный совет принял решение присудить **Безматерных К.В.** ученую степень кандидата биологических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности

