

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Академик РАН профессор

Ю.В. Лобзин



2018г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертации
Ефименко Татьяны Александровны «Бактериальные продуценты
антибиотиков, активных в отношении микроорганизмов с
лекарственной устойчивостью», представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальности
14.03.07- химиотерапия и антибиотики**

Актуальность проведенного исследования. Диссертация Т.А. Ефименко посвящена актуальной проблеме поиска продуцентов новых антибиотиков, обладающих активностью в отношении микроорганизмов с лекарственной устойчивостью к антибиотикам медицинского назначения, среди бактерий, выделенных из почвы Краснодарского края, многолетнемерзлой почвы Антарктики и плодовых тел базидиальных грибов. В настоящее время исследования, направленные на поиск антибиотически активных веществ природного происхождения, имеют большое значение в связи с проблемой быстрого распространения антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов и необходимостью внедрения в клиническую практику новых высокоактивных препаратов.

Содержание работы. Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов, результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов,

списка цитированной литературы и приложений. Диссертация Ефименко Т.А. изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц и 18 рисунков.

Обзор литературы посвящен проблеме антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов и механизмам формирования резистентности, описаны антибиотики, введенные за последние годы в мировую медицинскую практику, рассмотрены основные таксономические группы организмов – продуцентов антибиотиков и, в частности, бактерии как источник антибиотиков.

В экспериментальной части диссертации ясно и четко изложены использованные в работе материалы и методы, дано описание объектов исследования и подобрана тест-система для отбора штаммов – продуцентов антибиотиков. В работе подробно описываются использованные автором микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования, представлены современные базы данных и компьютерные программы, использованные для обработки результатов.

Результаты и их обсуждения изложены в 3 разделах результатов исследования. В первом разделе описана подобранная тест-система для отбора продуцентов антибиотиков, основанная на использовании штаммов, обладающих различным уровнем антибиотикорезистентности. Второй раздел посвящен выделению бактерий из различных экологических систем и изучению антимикробных свойств потенциальных продуцентов антибиотиков. Раздел состоит из четырех подразделов, три из которых имеют схожую структуру: в них представлены общее количество штаммов бактерий, выделенных из различных источников (почва Краснодарского края, многолетнемерзлая почва Антарктики и плодовые тела базидиальных грибов), количество продуцентов антибиотиков, таблицы, отражающие зоны задержки роста тест-организмов под действием культуральных жидкостей антибиотически активных штаммов, и видовая идентификация наиболее

перспективных штаммов-продуцентов. В последнем подразделе проходит анализ различных источников продуцентов антибиотиков, в котором показано, что из каждого источника можно выделить бактерии, обладающие активностью в отношении антибиотикорезистентных тест-штаммов. В ходе проведенного исследования было выделено в общей сложности 329 штаммов, среди которых выявлено 103 штамма – продуцента антибиотиков. Автором установлено, что наибольшей способностью к образованию антибиотически активных веществ обладают штаммы, выделенные из плодовых тел базидиальных грибов (84,9%). На основании полученных результатов автором обнаружены представители видов, у которых ранее не была описана антибиотическая активность (*Achromobacter spanius*, *Ewingella americana*, *Hafnia paralvei*, *Micrococcus terreus*, *Nocardia coeliaca*, *Stenotrophomonas rhizophila*). А также виды, впервые описанные в качестве эндобионтов плодовых тел базидиальных грибов (*Ach. spanius*, *Bacillus licheniformis*, *H. paralvei*, *M. terreus*, *N. coeliaca*, *St. rhizophila*). Впервые установлено, что представители видов *B. mojavensis*, *B. licheniformis* и *B. safensis*, выделенных из многолетнемерзлой почвы Антарктики, продуцируют антибиотики, активные в отношении антибиотикорезистентных штаммов.

Последний раздел посвящен изучению наиболее перспективных штаммов – продуцентов антибиотиков, активных одновременно в отношении тест-штаммов *Staphylococcus aureus* INA 00761 (MRSA) и *Leuconostoc mesenteroides* VKPM B-4177 (VR): двум штаммам *Bacillus subtilis* INA 01085 и INA 01086, выделенным из одного плодового тела *Pholiota squarrosa*, и *B. pumilus* INA 01087, выделенному из почвы Краснодарского края. Установлено, что два штамма *B. subtilis* продуцируют пептидные антибиотики, активные в отношении грамположительных тест-бактерий, с ранее не описанным в литературе аминокислотным составом, что делает перспективным их дальнейшее изучение. Кроме этого, выделен и описан

штамм *B. pumilus* INA 01087 – продуцент антибиотика амикумацина А, у которого впервые показана антимикробная активность в отношении тест-штамма *Mycobacterium smegmatis* mc² 155. Получен патент РФ на селекционный штамм и способ получения амикумацина А.

Научная новизна и достоверность данных, обоснованность положений и выводов. Научная новизна и достоверность полученных результатов представленной работы несомненна. Автором впервые описаны в качестве эндобионтов базидиальных грибов представители видов *Achromobacter spanius*, *Hafnia paralvei*, *Micrococcus terreus*, *Nocardia coeliaca*, *Stenotrophomonas rhizophila*, а также впервые описана их антимикробная активность. У двух штаммов *B. subtilis* установлено образование новых пептидных антибиотиков, обладающих активностью в отношении антибиотикорезистентных тест-штаммов. Впервые показана активность амикумацина А, продуцируемого штаммом *B. pumilus* INA 01087, в отношении штамма *Mycobacterium smegmatis* mc² 155, использованного на первичном этапе отбора природных веществ, обладающих противотуберкулезным действием. Достоверность полученных результатов, новые научные факты, обоснованность выводов и высокая научная и практическая значимость представленной к защите работы не вызывают сомнений. Автореферат и публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

Практическая значимость. Практическая значимость работы связана с исследованием нетрадиционных источников продуцентов новых антибиотиков, а именно многолетнемерзлых почв Антарктики и плодовых тел базидиальных грибов, что позволило выделить продуценты антибиотиков, активных в отношении антибиотикорезистентных тест-штаммов, а также штаммы видов ранее не описанных в качестве продуцентов антибиотических веществ. В результате проведенного исследования выделено 329 штаммов бактерий, среди которых 31 штамм

идентифицирован, описан и заложен на длительное хранение в Коллекцию культур микроорганизмов ФГБНУ «НИИНА». Созданная коллекция является основой для дальнейшей работы по созданию новых антибиотиков медицинского назначения для борьбы с антибиотикорезистентными патогенными бактериями.

Замечания и вопросы по диссертационной работе. Существенных замечаний по использованным автором методическим подходам и полученным результатам нет. В то же время целесообразно высказать несколько пожеланий. В будущих исследованиях в системы для скрининга микроорганизмов на продукцию антибиотиков желательно включать тест-объекты с генетически верифицированными механизмами устойчивости к антибактериальным соединениям. Разработанные автором подходы в дальнейшем целесообразно использовать для поиска соединений, активных в отношении грамотрицательных бактерий с наиболее актуальными механизмами резистентности, например, в отношении продуцентов различных карбапенемаз.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней. Диссертационная работа Ефименко Татьяны Александровны «Бактериальные продуценты антибиотиков, активных в отношении микроорганизмов с лекарственной устойчивостью», выполненная под руководством доктора биологических наук, профессора Тереховой Ларисы Петровны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – химиотерапия и антибиотики, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в области изыскания продуцентов новых антибиотиков.

Диссертационная работа Ефименко Т.А. по своей актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, обоснованности

выводов, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013г. №842, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор Ефименко Т.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – химиотерапия и антибиотики.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» 29 ноября 2018 г., протокол №9.

Заместитель директора по научной работе (по разработке и координации национальных и международных проектов) ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
доктор медицинских наук

Усков Александр Николаевич

Подпись доктора медицинских наук А.Н. Ускова заверяю.

Ученый секретарь Центра доцент

Волжанин В.М.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.
Телефон/факс: (812) 234-96-91
e-mail: niidi@niidi.ru