

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Пермский
Федеральный исследовательский
центр Уральского отделения
Российской академии наук,
член-корр. РАН, д.ф.-м.н.

О.А. Плехов



« 31 » октября 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского
федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской
академии наук (ПФИЦ УрО РАН)**

Диссертация Михайловской Вероники Сергеевны «Бактериоцин-продуцирующие *Escherichia coli*: молекулярно-генетическое разнообразие и биотехнологический потенциал» выполнена на базе лаборатории молекулярной биотехнологии «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 (далее «ИЭГМ УрО РАН»).

В период подготовки диссертации соискатель Михайловская Вероника Сергеевна обучалась в очной аспирантуре «ИЭГМ УрО РАН» по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки». С 2022 по 2025 гг. работала в должности инженера в лаборатории молекулярной биотехнологии «ИЭГМ УрО РАН».

В 2023 г. с отличием окончила бакалавриат Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» по направлению подготовки 19.03.01 «Биотехнология» (диплом № 105931 0751367).

В 2025 г. с отличием окончила магистратуру Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус» по направлению подготовки 06.04.01 «Биология», профиль «Иммунобиология и биомедицина» (диплом № 139924 2273764).

В 2025 г. поступила в аспирантуру Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус» по научной специальности 3.2.7. «Иммунология», в мае 2026 г. была переведена в аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук на направление подготовки 06.06.01 «Биологические науки».

Научный руководитель:

д.м.н. (03.02.03 Микробиология, Медицинские науки), профессор Кузнецова Марина Валентиновна, в.н.с. лаборатории молекулярной биотехнологии «ИЭГМ УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН.

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**:

Актуальность проблемы. Устойчивость к антибиотикам является одной из наиболее значимых угроз для здоровья человека и животных. Распространение резистентных микроорганизмов ограничивает эффективность существующих антибактериальных препаратов и требует поиска альтернативных подходов к профилактике и контролю инфекций. Особое значение имеет *Escherichia coli* – широко распространенный микроорганизм, включающий комменсальные, диареогенные и экстраинтестинальные патогенные штаммы. Уропатогенные *E. coli* (UPEC) являются одной из ведущих причин инфекций мочевыводящих путей у человека, а штаммы *E. coli*, патогенные для птиц (APEC), вызывают колибактериоз, приводящий к снижению продуктивности птицеводства. Одним из механизмов конкурентного взаимодействия *E. coli* являются бактериоцины – антимикробные белки и пептиды, преимущественно действующие на близкородственные бактерии. В настоящее время бактериоцины рассматриваются как потенциальная основа для разработки направленных антимикробных препаратов и средств биологического контроля, особенно в условиях распространения мультирезистентных энтеробактерий. Перспективным направлением является поиск не только

продуцентов бактериоцинов, но и эффективных способов применения живых культур, либо очищенных или рекомбинантных бактериоцинов. Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью комплексного изучения бактериоциногении *E. coli* в контексте потенциального применения. Исследование позволяет уточнить роль бактериоцинов в адаптации патогенных и комменсальных штаммов и определить критерии отбора бактериоцин-продуцирующих штаммов для дальнейшего биотехнологического использования.

Личное участие автора в получении научных результатов. Формулирование темы, постановка цели и задач диссертационного исследования осуществлялись в сотрудничестве с научным руководителем – доктором медицинских наук, профессором Кузнецовой М.В. Личный вклад автора состоял в анализе существующей литературы, планировании и постановке экспериментов, анализе и статистической обработке результатов, написании текста диссертации, патентов и публикаций. Полногеномное секвенирование штаммов *E. coli* было выполнено сотрудниками лаборатории анализа метагеномов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биологии гена Российской академии наук» (Москва). Эксперименты *in vivo* были проведены на базе и при участии сотрудников Центральной научно-исследовательской лаборатории «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» (Пермь). Основные результаты были получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

Требования п. 14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции) «О порядке присуждения ученых степеней» выполнены. В диссертации соискатель ссылается на все источники правомерного заимствования материалов или отдельных результатов и их авторов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Полученные Михайловской В.С. результаты представительны и достоверны, что подтверждается высоким уровнем научно-методического выполнения экспериментов, их воспроизводимостью. Использованные экспериментальные модели и методики соответствуют общепризнанным международным стандартам. Выводы исследований сделаны на основании общепринятых методов

статистической обработки данных по результатам постановки трех и более независимых экспериментов.

Научная новизна работы. Впервые проведено комплексное сравнение распространенности и молекулярно-генетического разнообразия бактериоцинов для исследованных коллекций *E. coli*: UPEC, APEC и комменсальных *E. coli*, выделенных от здоровых животных и птиц. Впервые показано, что профили бактериоцинов структурированы по эколого-патотипической принадлежности штаммов. APEC характеризовались высокой продукцией и нагрузкой бактериоцинами с доминированием микроцина B17 и колицина M, тогда как комменсальные *E. coli* отличались доминированием пороформирующих бактериоцинов, а уropатогенные *E. coli* – микроцинов-сидерофоров M и H47. Показано, что несмотря на общую экстраинтестинальную природу UPEC и APEC, последние формировали обособленную группу по профилям генов продукции бактериоцинов.

Впервые установлены региональные особенности распространенности генов патогенности, антибиотикорезистентности и мобильных генетических элементов у штаммов *E. coli* различного происхождения. Показано, что комменсальные штаммы, выделенные от здоровых животных, несли широкий и разнообразный набор генов патогенности, устойчивости к антибиотикам, включая гены β -лактамаз расширенного спектра. Это подчеркивает эпидемиологическое значение штаммов *E. coli* как индикаторов распространения β -лактамаз расширенного спектра в секторах человека, животных и окружающей среды и необходимость их мониторинга.

Установлено, что бактериоцин-продуцирующие комменсальные штаммы обладают более выраженным набором факторов патогенности, чаще кодируют токсины, адгезины и системы захвата железа, что указывает на ассоциацию между бактериоциногенностью и высоким патогенным потенциалом, возможную коселекцию этих признаков. Выявлен штамм *E. coli* C51 с исключительным для исследованной коллекции профилем: девятью плазмидами и шестью локусами бактериоцинов, что демонстрирует сложную организацию генома и потенциальную роль плазмид в совместном распространении генов, повышающих адаптивный потенциал бактерий.

Впервые показано, что среди комменсальных *E. coli*, выделенных от клинически здоровых сельскохозяйственных животных, встречаются штаммы, несущие серологические маркеры, характерные для энтеропатогенных вариантов, но не содержащие генов энтеротоксинов, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных для создания «пробиотических вакцин». Впервые получены полные последовательности геномов штаммов *E. coli* Q5 и *E. coli* C41, продемонстрировавших высокий биотехнологический потенциал по результатам исследований *in vitro* и *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты настоящего исследования расширяют представление о роли бактериоцинов в экологии и эволюции *E. coli*. Получены новые данные о том, что профили генов бактериоцинов структурированы по эколого-патотипической принадлежности штаммов: UPEC, APEC и комменсальные штаммы характеризовались специфическими профилями бактериоцинов. Это указывает на их адаптивную роль для микроорганизмов в разных нишах (мочевыводящие пути человека, органы птиц во время активной инфекции, желудочно-кишечный тракт животных). Полученные данные подчеркивают, что профили бактериоцинов следует рассматривать не только как маркеры антагонистической активности, но и как индикаторы наличия у штаммов (в том числе патогенных) механизмов защиты от бактериоцинов. Такая информация имеет практическое значение и должна учитываться при создании новых препаратов на основе бактериоцинов и бактериоцин-продуцирующих бактерий. Полученные сведения о профилях бактериоцинов, генов токсинов, адгезинов, систем захвата железа, маркеров островков патогенности, генов антибиотикорезистентности и мобильных генетических элементов вносят вклад в понимание эволюционной динамики и меняющейся генетической архитектуры клинических и полевых штаммов *E. coli*, а также возможных механизмов ко-селекции признаков. Данные о связи между бактериоциногенностью и перечисленными факторами патогенности поддерживают концепцию о роли бактериоцинов в формировании общего конкурентного и патогенного потенциала штаммов.

Практическая значимость работы заключается в создании коллекций штаммов *E. coli*, которые представляют интерес как продуценты уникальных

бактериоцинов и других биологически активных соединений, а отдельные штаммы с благоприятным профилем безопасности могут служить основой для дальнейшей разработки пробиотических препаратов и иных биотехнологических продуктов. Получены штаммы *E. coli* Q5 и *E. coli* C41 с высокой антагонистической активностью в отношении условно-патогенных бактерий *in vitro*, благоприятным профилем биобезопасности и защитным эффектом *in vivo*. Эти штаммы могут быть использованы в качестве основы для разработки отечественных пробиотических препаратов для ветеринарии и, потенциально, для медицины.

Ценность научных работ соискателя. Ценность научных работ Михайловской В.С. заключается в получении новых знаний о бактериоциногенности комменсальных и экстраинтестинальных патогенных штаммов *E. coli*, комплексном изучении этого явления с учетом эколого-патотипической принадлежности штаммов, факторов патогенности, антибиотикорезистентности и наличия мобильных генетических элементов. Дополнительную научную значимость представляют сформированные коллекции детально охарактеризованных комменсальных штаммов *E. coli*, которые могут быть использованы для изучения межбактериальной конкуренции, механизмов колонизации, проведения сравнительных микробиологических и геномных исследований. Научные работы Михайловской В.С. опубликованы в журналах, входящих в международные базы данных. Перспективные, охарактеризованные в ходе исследований штаммы *E. coli* Q5 и *E. coli* C41 были депонированы во Всероссийской коллекции микроорганизмов (Пушино, Россия) под номерами ВКМ В-3706Д и ВКМ В-3707Д соответственно; в базу данных GenBank были депонированы их геномы под номерами SAMN35637330 и SAMN35637331 соответственно. Зарегистрированы патенты на изобретение: «Штамм бактерий *Escherichia coli* C41 для получения пробиотического препарата для профилактики колибактериоза сельскохозяйственных животных» (Патент № 2807738 С1) и «Штамм бактерий *Escherichia coli* Q5, перспективный для получения пробиотического препарата для профилактики колибактериоза сельскохозяйственной птицы» (Патент № 2806907 С1). Опубликованные результаты востребованы в области микробиологии, ветеринарной медицины, инфекционной патологии и биотехнологии.

Научная специальность, которой соответствует диссертация. По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям, по объему и новизне полученных автором данных диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности научных работников 1.5.11. Микробиология (биологические науки) и области исследования паспорта специальности: п. 12 (Патогенные микроорганизмы, факторы вирулентности и патогенности) и п. 13 (Симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных).

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 16 научных работах, из них 8 экспериментальных статей, опубликованных согласно перечню российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (перечень ВАК РФ), в том числе 7 статей в научных изданиях, индексируемых базами Scopus и/или Web of Science и входящих в Белый список и 1 статья в журнале, входящем в РИНЦ. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

Результаты исследований доложены автором на всероссийских и международных конференциях: «Фундаментальные и прикладные аспекты биоинформатики, биотехнологии и недропользования» (Пермь, 2021); «Механизмы адаптации микроорганизмов к различным условиям среды обитания» (Иркутск, 2022); FEMS Conference on Microbiology (Belgrade, Serbia, 2022); GENETIKA (Slovenia, 2022); XIII Международная конференция ученых-биологов «Симбиоз-Россия 2022» (Пермь, 2022); «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2023); 10th Congress of European Microbiologists (Hamburg, Germany, 2023); PLAMIC2024: III Всероссийская конференция с международным участием «Механизмы адаптации микроорганизмов к различным условиям среды обитания» (Байкальск, 2024).

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Kuznetsova, M.V., Mihailovskaya, V.S., Remezovskaya, N.B., Starčič Erjavec, M. Bacteriocin-producing *Escherichia coli* isolated from the gastrointestinal tract of farm animals: prevalence, molecular characterization and potential for application //

- Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10, No. 8. – Article 1558 (WoS, Scopus, Q1, IF 4,7, Белый список, уровень 2).
2. **Михайловская, В.С.**, Ремезовская, Н.Б., Жданова, И.Н., Starčič Erjavec, M., Кузнецова, М.В. Патогенный потенциал интестинальных штаммов *Escherichia coli*, выделенных от здоровых коров и телят в хозяйствах Пермского края // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. – 2022. – Т. 26, № 5. – С. 486–494 (WoS, Scopus, Q2, IF 0,98, Белый список, уровень 1).
 3. **Mihailovskaya, V.S.**, Sutormin, D.A., Karipova, M.O., Trofimova, A.B., Mamontov, V.A., Severinov, K., Kuznetsova, M.V. Bacteriocin-producing *Escherichia coli* Q5 and C41 with potential probiotic properties: *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* studies // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – Article 12636 (WoS, Scopus, Q1, IF 5,6, Белый список, уровень 1).
 4. Sutormin, D.A., **Mihailovskaya, V.S.***, Trofimova, A.B., Mamontov, V.A., Kuznetsova, M.V., Severinov, K. Complete genome sequences of three commensal and two avian pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from farm animals in Russia // *Microbiology Resource Announcements*. – 2023. – Article e0065423. Advance online publication. * – равный вклад авторов (WoS, Scopus, Q3, IF 0,6, Белый список, уровень 3).
 5. **Mihailovskaya, V.S.**, Starčič Erjavec, M., Kuznetsova, M.V. *Escherichia coli* from healthy farm animals: antimicrobial resistance, resistance genes and mobile genetic elements // *Acta Veterinaria Hungarica*. – 2024. – Vol. 72, No. 4. – P. 225–234 (WoS, Scopus, Q3, IF 1,0, Белый список, уровень 3).
 6. **Mihailovskaya, V.S.**, Selivanova, P.A., Kuznetsova, M.V. Prevalence of pathogenicity island markers among commensal, avian pathogenic, and uropathogenic *Escherichia coli* strains // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2025. – Vol. 179, No. 3. – P. 336–341 (WoS, Scopus, Q3, IF 0,7, Белый список, уровень 1).
 7. Kuznetsova, M.V., Pospelova, Y.S., **Mihailovskaya, V.S.**, Kochergina, D.A. Antibiotic resistance and zoonotic potential of *Escherichia coli* strains isolated from birds in the poultry agro-industrial complex // *Russian Agricultural Sciences*. – 2025. – Vol. 51. – P. 570–580 (РИНЦ, IF 0,45, Белый список, уровень 1).

8. Kuznetsova, M.V., Mihailovskaya, V.S., Selivanova, P.A., Kochergina, D.A., Remezovskaya, N.B., Starčić Erjavec, M. Siderophore production, diversity of siderophore receptors and associations with virulence-associated genes, phylogroups and bacteriocin production in *Escherichia coli* strains isolated from humans, animals and organic fertilizers // *Microbiology Research*. – 2025. – Vol. 16, No. 2. – Article 50 (WoS, Scopus, Q3, IF 2,5, Белый список, уровень 3).

Патентные документы

1. Патент № 2807738 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/741, С12N 1/20. Штамм бактерий *Escherichia coli* С41 для получения пробиотического препарата для профилактики колибактериоза сельскохозяйственных животных: № 2023118002: заявл. 07.07.2023: опубл. 21.11.2023 / М.В. Кузнецова, В.С. Михайловская, Н.Б. Ремезовская [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук.
2. Патент № 2806907 С1 Российская Федерация, МПК С12N 1/20, А61К 35/741. Штамм бактерий *Escherichia coli* Q5, перспективный для получения пробиотического препарата для профилактики колибактериоза сельскохозяйственной птицы: № 2023118001: заявл. 07.07.2023: опубл. 08.11.2023 / М.В. Кузнецова, В.С. Михайловская, Н.Б. Ремезовская [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук.

Диссертация «Бактериоцин-продуцирующие *Escherichia coli*: молекулярно-генетическое разнообразие и биотехнологический потенциал» Михайловской Вероники Сергеевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии «ИЭГМ УрО РАН» по специальности «Микробиология». Присутствовало на заседании 11 чел. из 14 списочного состава. Результаты голосования: «за» – 11 чел., «против» – 0 чел., «воздержались» – 0 чел. Протокол №3 от 22.09.2026.

Секретарь заседания Проблемной комиссии
по микробиологии, зам. директора «ИЭГМ УрО РАН»
по научным вопросам,
д.б.н., доцент



Дарья Олеговна Егорова



"ИЭГМ УрО РАН"	
Подпись	<u>Егорова Д.О.</u>
заверяю	<u>М.В. Корепанова</u>
главный специалист по кадрам М.В. Корепанова	