

УТВЕРЖДАЮ
Директор ОФИЦ УрО РАН,
академик РАН, С.В. Черкасов



апреля 2026 г.

Заключение

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

Диссертация Мячиной Юлии Леонидовны «Влияние метаболитов вагинальной микробиоты на функциональное состояние клеток хозяина» выполнена в лаборатории по изучению механизмов формирования микробных биоценозов человека Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук (ИКВС УрО РАН) - обособленного структурного подразделения ОФИЦ УрО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Мячина Юлия Леонидовна работала в лаборатории по изучению механизмов формирования микробных биоценозов человека Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук (ИКВС УрО РАН) - обособленного структурного подразделения ОФИЦ УрО РАН в должности старшего лаборанта с декабря 2020 г. по август 2021 г.; с сентября 2021 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника той же лаборатории.

Мячина Юлия Леонидовна окончила Федеральное государственное

бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный университет» в 2019 году по программе бакалавриата по специальности 06.03.01 – Биология (профиль образовательной программы: Микробиология), в 2021 году по программе магистратуры по направлению подготовки 06.04.01 – Биология (профиль образовательной программы: Микробиология и вирусология).

Мячина Ю. Л. обучалась в очной аспирантуре ОФИЦ УрО РАН по специальности 1.5.11. «Микробиология» по направлению «биологические науки» с 30.09.2021 по 28.08.2025 г. С 29.06.2023 по 04.06.2024 Мячина Ю. Л. сдала кандидатские экзамены в полном объеме, что подтверждается свидетельством об окончании аспирантуры № 0004 от 18.09.2025 г., в котором указано, что сданы кандидатские экзамены по иностранному языку (английский) с оценкой «отлично», истории и философии науки (биологические науки) с оценкой «хорошо», микробиологии с оценкой «отлично».

Тема диссертации «Влияние бактерий на функциональное состояние клеток хозяина и исход их взаимодействия с микроорганизмами» и научный руководитель - доктор биологических наук, доцент Сгибнев А.В. утверждены решением Ученого совета ИКВС УрО РАН от 24.11.2021 г. (Протокол №8). Решением Ученого совета ИКВС УрО РАН от 27.08.2025 г. (Протокол № 9) тема диссертации изменена и утверждена в следующей редакции: «Влияние метаболитов вагинальной микробиоты на функциональное состояние клеток хозяина».

Научный руководитель: ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией по изучению механизмов формирования микробных биоценозов человека ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ОФИЦ УрО РАН, доктор биологических наук (специальность 03.02.03 «Микробиология»), доцент, Андрей Викторович Сгибнев.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность проблемы

Диссертационное исследование Ю.Л. Мячиной посвящено решению актуальной научной задачи по оценке влияния метаболитов вагинальной микробиоты на функциональное состояние клеток хозяина, что имеет существенное значение для биологии и медицины. Комменсальная микробиота, заселяющая отдельные биотопы тела человека и приспособленная к их морфофункциональным особенностям, является важным компонентом защиты слизистой оболочки организма хозяина от колонизации чужеродными микроорганизмами. Например, *Lactobacillus* spp., являющиеся представителями нормобиоты влагалища у большинства женщин репродуктивного возраста, продуцирующие молочную кислоту, бактериоцины, сурфактанты, антимикробные пептиды, пероксид водорода, обладают антимикробной активностью и играют важную роль в защите влагалища от патогенов (Valenti et. al., 2018). Вагинальная экосистема включает различные типы клеток хозяина, такие как эпителиоциты (как нормальные, так и инфицированные вирусом папилломы человека (ВПЧ) или трансформированные при карциноме), нейтрофилы и другие иммунокомпетентные клетки.

Клетки хозяина также подвержены влиянию комменсальной микробиоты. Так, например, вагинальные лактобациллы могут повышать выживаемость клеток вагинального эпителия в условиях окислительного стресса (Кремлева и др., 2019) или стимулировать выработку эпителиоцитами антимикробных субстанций (Mastromarino, 2013; Witkin et.al., 2013). Микроорганизмы могут влиять и на морфофункциональное состояние клеток хозяина, так, например, при нормоценозе у здоровых женщин в мазках обнаруживаются в основном зрелые формы эпителиоцитов, тогда как при бактериальном вагинозе, который характеризуется преобладанием *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, можно наблюдать значительное количество слущенных, незрелых эпителиоцитов, с низким содержанием гликогена (Кира,

2012). Опубликовано данные о том, что метаболиты бактерий способны менять метаболическую активность эукариотических клеток. Например, в макрофагах под влиянием бактериального липополисахарида увеличивается образование итаконовой кислоты, которую можно рассматривать в качестве основного физиологического регулятора метаболической перестройки и эффекторных функций макрофагов (Андреева и др., 2020; Lampropoulou et.al., 2016).

Бактериальные метаболиты из группы производных индола и фенола ингибируют митохондриальные дегидрогеназы, регулируют продукцию активных форм кислорода, изменяют проницаемость клеточных и митохондриальных мембран, а также могут подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов (Beloborodova, 2019)

Описанные выше факты свидетельствуют о способности микроорганизмов модулировать метаболическую и, соответственно, функциональную активность клеток хозяина. Однако, на сегодняшний день недостаточно данных о механизмах влияния метаболитов нормальной и условно-патогенной микробиоты на метаболизм и функционирование клеток, находящихся в различных физиологических и патологических состояниях.

Это, в свою очередь, препятствует формированию целостного представления о взаимоотношениях между представителями вагинальной микробиоты, клетками эпителия и иммунной системы в вагинальном биотопе.

Решение этих вопросов позволит в перспективе определить роль нормальной микробиоты в поддержании гомеостаза симбиотической системы, включающей клетки хозяина и его микробиом.

Связь с планом основных научных работ учреждения

Диссертационное исследование выполнено в рамках темы НИР ОФИЦ УрО РАН «Исследование симбиотических систем про- и эукариот в биологии и медицине» (2022-2026 г., FUUG-2022-0007, № гос. регистрации 122020100106-5).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, формулировка цели и задач, определение методологии, планирование всей научной работы, математическая и статистическая обработка первичных данных проводилась совместно с научным руководителем д.б.н., доцентом А.В. Сгибневым. Получение и интерпретация данных научного исследования, анализ полученных результатов осуществлялся соискателем лично. Забор материала для клинических изолятов осуществлялся врачами акушерами-гинекологами Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. На основании акта проверки достоверности первичной документации от 12.02.2026 г (комиссией в составе председателя д.б.н., доцент О.Л. Карташова; членов комиссии: д.б.н., доцент Яценко-Степанова Т.Н., д.б.н., доцент Сгибнев А.В., к.б.н. Щуплова Е.А.) сделан вывод о соответствии результатов, зафиксированных в первичной документации, данным, отраженным в диссертации, а также о личном участии автора в проведении всех исследований, указанных в диссертации. Участие соавторов отражено в совместных публикациях.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Количество материала и его обработка адекватны поставленной цели исследования. Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, подтверждается серией экспериментов, выполненных в трех повторностях.

Исследования проведены с помощью современных микробиологических, цитологических и биохимических методов, включая культивирование микроорганизмов и клеточных линий, выделение нейтрофилов, оценку бактерицидной и метаболической активности, детекцию апоптоза и некроза, митохондриального потенциала, а также параметрические

и непараметрические методы статистического анализа.

Использованные методики соответствуют сформулированным задачам. Полученные данные достоверны и подтверждаются 3 таблицами и 22 рисунками.

Результаты исследования обоснованы и позволяют вынести на защиту следующие положения:

1. Доминирующие представители вагинальной микробиоты способны разнонаправленно изменять функциональное состояние клеток хозяина различных типов путем регуляции их метаболической активности.

2. Модуляция вагинальными лактобациллами метаболической и киллинговой активности нейтрофилов, наряду с их собственной антимикробной активностью, - один из возможных механизмов поддержания колонизационной резистентности вагинального биотопа, за счет которого реализуется препятствие колонизации биотопа аллохтонными микроорганизмами и сохранение численности нормобиоты.

3. Выявленная способность внеклеточных метаболитов отдельных штаммов вагинальных лактобацилл снижать жизнеспособность клеток карциномы шейки матки и эпителиоцитов, инфицированных ВПЧ, за счет уменьшения их метаболической активности и повышения чувствительности к окислительному стрессу, - это биологическая основа для создания постбиотических препаратов для комплексного лечения и профилактики ВПЧ и карциномы шейки матки.

Научные положения, заключение и выводы, сформулированные автором в работе, обоснованы достаточным размером выборок и современными методами исследований, использованными в работе, широко обсуждены в печати и на научных конференциях. Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют поставленным целям и задачам и вытекают из представленного исследования.

Таким образом, достаточный объем данных, полученных с помощью широкого спектра современных методов исследования, адекватность

методических подходов, сопоставление результатов с данными современной научной литературы, дают основание для заключения о достаточной обоснованности полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна

В работе Мячиной Ю.Л. в результате проведенных исследований впервые расшифрован один из возможных механизмов поддержания гомеостаза в вагинальном биотопе, основанный на способности доминирующих представителей вагинальной микробиоты модулировать функциональное состояние клеток хозяина.

Впервые установлено, что регуляция колонизационной резистентности вагинального биотопа может осуществляться через дифференцированное воздействие метаболитов нормобиоты на функциональное состояние клеток хозяина (эпителиоцитов, включая ВПЧ-инфицированные, и нейтрофилов), путем изменения их метаболической активности, включая активность митохондрий. Показано, что способность лактобацилл продуцировать пероксид водорода является определяющим фактором в модуляции дегидрогеназной активности и устойчивости эпителиальных клеток к окислительному стрессу, при этом направленность этого эффекта противоположна для здоровых и ВПЧ-инфицированных клеток.

Впервые выявлено, что внеклеточные метаболиты лактобацилл оказывают дозозависимое и штамм-специфичное влияние на киллинговую активность нейтрофилов, которое коррелирует с изменением их митохондриального потенциала и дегидрогеназной активности. Продемонстрировано, что биогенные амины, продуцируемые при бактериальном вагинозе, способны стимулировать метаболическую активность нейтрофилов и клеток карциномы шейки матки, что раскрывает новые механизмы влияния дисбиотической микробиоты на локальный иммунитет и развитие ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Впервые на модели клеток HeLa показано, что комплекс нативных метаболитов лактобацилл, в отличие от индивидуальных метаболитов (лактат, пероксид водорода), индуцирует апоптотический тип гибели опухолевых клеток при окислительном стрессе, что указывает на наличие синергических эффектов компонентов метаболома вагинальных лактобацилл и позволяет по-новому интерпретировать механизмы противоопухолевого потенциала вагинальной нормобиоты.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования вносят вклад в развитие фундаментальных представлений о межклеточных взаимодействиях в системе «микробиота - клетки хозяина» на уровне вагинального биотопа. Расширено понимание механизмов, посредством которых метаболиты комменсальной и условно-патогенной микробиоты модулируют энергетический метаболизм и митохондриальную функцию эпителиальных и иммунных клеток. Сформулировано представление, согласно которому поддержание колонизационной резистентности определяется не только количественным, но и качественным (функциональным) составом микробиоты, в частности способностью лактобацилл продуцировать пероксид водорода.

Разработано новое теоретическое положение о том, что направленность метаболических эффектов микробных метаболитов (стимуляция или ингибирование, апоптоз или некроз) зависит от исходного статуса клеток-мишеней (здоровые, ВПЧ-инфицированные, трансформированные), что позволяет рассматривать вагинальную микробиоту как тканеспецифичный регулятор клеточного гомеостаза и локального воспаления.

Полученные данные обосновывают целесообразность разработки постбиотических препаратов на основе стандартизированных по содержанию лактата и пероксида водорода нативных метаболитов лактобацилл. Показанная в работе специфичность влияния штаммов на метаболическую активность клеток карциномы шейки матки и нейтрофилов создает

предпосылки для направленного отбора пробиотических штаммов с заданными иммуномодулирующими и противоопухолевыми свойствами, что может быть использовано при создании персонализированных схем терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний и бактериального вагиноза.

Выявленная способность биогенных аминов повышать метаболическую активность и выживаемость ВПЧ-инфицированных эпителиоцитов при окислительном стрессе указывает на возможность использования уровня биогенных аминов в качестве дополнительного диагностического маркера риска персистенции ВПЧ и прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Полученные результаты могут служить экспериментальным обоснованием для включения в клиническую практику методов оценки функционального состояния микробиоты (пероксидпродуцирующая активность лактобацилл, уровень биогенных аминов) как предикторов эффективности терапии и риска развития онкопатологии.

Соответствие содержания диссертации специальности и отрасли науки, по которой она рекомендуется к защите

Представленная диссертационная работа и опубликованные по ее результатам материалы соответствуют специальности 1.5.11. «Микробиология», отрасль «Биологические науки». Направления исследований в соответствии с паспортом специальности 1.5.11. «Микробиология»:

«5. Физиология и метаболизм микроорганизмов, в том числе физиология и физико-химические параметры роста микроорганизмов;

13. Симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных».

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени

Основные положения диссертационного исследования полностью отражены в 4 печатных работах, опубликованных соискателем ученой степени по теме диссертации. Из них – 2 статьи в научных изданиях, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, входящих в перечень рецензируемых научных изданий в соответствии с рекомендациями ВАК, 1 статья РИНЦ и 1 патент на изобретение РФ.

Апробация результатов диссертационного исследования

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на X-й Российской научной конференции с международным участием «Персистенция и симбиоз микроорганизмов» (г. Оренбург, 20-22 сентября 2023 г.) (содокладчик и стендовый доклад); VIII-ом Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (г. Оренбург, 25 апреля 2024 г.); Пятой всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Микробные симбиозы в природных и экспериментальных экосистемах» (г. Оренбург, 6-10 октября 2025 г.).

Список публикаций соискателя

1. Мячина Ю.Л., Сгибнев А.В., Черкасова Ю.И. Влияние метаболитов вагинальных лактобацилл на функционирование нейтрофилов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 178. – № 12. – 730-735с. [Web of Science Q4, Scopus Q3]
2. Myachina, Y., Sgibnev A. The Effect of Cell-Free Metabolites of Vaginal Lactobacilli on HeLa Cells Is Independent of Lactic Acid Concentration // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – V. 26, №. 24. – P. 11929. [Web of Science Q1, Scopus Q1, РИНЦ]
3. Патент № 2856925 Российская Федерация, МПК C12Q 1/02, C12N

1/20, C12R 1/225. Способ отбора лактобацилл для создания пробиотиков, способных снижать количество жизнеспособных клеток карциномы шейки матки : № 2025103399/10 (008990) : заявл. 17.02.2025 : дата гос. регистрации 25.02.2026 / Мячина Ю.Л., Сгибнев А.В. ; заявитель и патентообладатель ОФИЦ УрО РАН. – Москва : Роспатент, 2026. – 6 с. : ил. – Текст : непосредственный.

4. Мячина Ю.Л., Сгибнев А.В. Влияние численности лактобацилл и их способности продуцировать пероксид водорода на метаболизм вагинальных эпителиоцитов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2026. – № 1. – 9 с. [РИНЦ, БС 4 уровень]

Соблюдение этических норм и возможность открытого доступа

Исследования, проведенные с использованием биоматериалов человека, одобрены локальным комитетом по биоэтике ИКВС УрО РАН (протокол № 3 от 10.06.2022 г.).

Диссертация соответствует требованиям, установленным пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства России от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства России от 18 марта 2023 г. № 415). В диссертации соискатель ссылается на все источники правомерного заимствования материалов или отдельных результатов и их авторов.

В диссертации не содержатся сведения или информация с ограниченным доступом, материалы не подпадают под действие экспертного контроля (экспертное заключение ИКВС УрО РАН от 12.02.2026 г.).

Заключение

На заседании Ученого совета ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ОФИЦ УрО РАН сделано заключение, что диссертационная работа Мячиной Юлии Леонидовны «Влияние метаболитов вагинальной микробиоты на функциональное состояние клеток хозяина»,

представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача по определению влияния метаболитов вагинальной микробиоты на функциональное состояние клеток хозяина, что имеет существенное значение для биологии и медицины. Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п. 9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции). Диссертация Мячиной Ю.Л. «Влияние метаболитов вагинальной микробиоты на функциональное состояние клеток хозяина» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки).

Заключение принято 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.

Присутствовало на заседании 12 членов Ученого совета ИКВС УрО РАН. Результаты голосования: "за" - 12, "против" - 0, "воздержался" - 0, протокол от "13" февраля 2026 г. № 2.

СЕКРЕТАРЬ:

ученый секретарь ИКВС УрО РАН,
к.б.н.



Е.А. Щуплова

Подпись ученого секретаря ИКВС УрО РАН, к.б.н. Е.А. Щупловой заверяю.

Начальник отдела кадров ОФИЦ УрО РАН



И.В. Турленко

2.04.2026г.