

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский
Университет) Министерства здравоохранения
Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент



Бутнару Денис Викторович

« 26 » ноября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; Сеченовский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Ганиной Екатерины Борисовны на тему: «Характеристика биологических свойств *Staphylococcus aureus*, выделенных от здоровых школьников Тверской области», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология (биологические науки)

Актуальность темы выполненной работы

Учёные всего мира около 15 лет назад стали уделять особое внимание видовому разнообразию микроорганизмов дыхательных путей, в том числе при различных заболеваниях. Таксономический состав биоценоза верхних дыхательных путей (ВДП) здоровых людей представлен широким спектром и склонен к динамическим изменениям. Микробный пейзаж биотопа зависит от многих показателей: возраст, иммунологический и социальный статус лица, условия проживания, межмикробные взаимодействия в микробиоме и т.д. Микробиоценоз зева ещё более разнообразен, так как включает представителей двух биотопов: ротовой полости и ВДП.

По составу микробиоты слизистых оболочек верхнего отдела респираторного тракта, характерной для данного биотопа, можно судить о состоянии здоровья. Микроорганизмы нормобиоты носоглотки препятствуют её колонизации патогенными бактериями, что является важным условием предотвращения заражения ВДП. Однако в составе нормобиоты присутствуют и

условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), например, *Staphylococcus aureus*. «Здоровое» носительство до определённого момента не представляет опасности для организма-хозяина, но при сочетании ряда факторов УПМ способны становиться патогенными и транслоцироваться со слизистых оболочек во внутреннюю среду макроорганизма, вызывая развитие инфекционных заболеваний, иногда очень тяжёлых. К основным «факторам риска», которые взаимосвязаны между собой, относятся дисбиотические изменения микробиоты (*S. aureus* нередко являются одной из причин первоначальных дисбиотических изменений), наличие патогенных свойств у условно-патогенных бактерий и в тоже время ослабление защитных механизмов организма-хозяина. Кроме того, в роли постоянного компонента микробиоценоза стафилококки полости рта обеспечивают колонизационную устойчивость макроорганизма, однако при определённых условиях (хирургические вмешательства, длительное применение антибиотиков, гормональные сдвиги, тяжёлые травмы и т.д.) сами провоцируют гнойно-воспалительные процессы любой локализации. В связи с этим важное биомедицинское и практическое значение имеет оценка бактериологического обсеменения ВДП золотистым стафилококком, который является достаточно изученным микроорганизмом, но по-прежнему вызывает научный интерес у учёных-микробиологов и врачей.

Анализ научной литературы показал достаточно большое количество публикаций, свидетельствующих о высоком уровне бактерионосительства *S. aureus* в ВДП у здоровых школьников 7–15 лет, но следует отметить, что в настоящее время нет полной информации по данному вопросу. В доступных для работы источниках имеются сведения не по всем субъектам Российской Федерации, в том числе отсутствуют данные по Тверской области. Таким образом, необходимо продолжить изучение частоты встречаемости и биологических свойств *S. aureus*, персистирующих у клинически здоровых детей 7–11 лет, проживающих в разных регионах РФ, подобные исследования дадут информацию об общем уровне здоровья детей РФ и их иммунном статусе. Учитывая всё вышесказанное, диссертационная работа Ганиной Екатерины Борисовны, посвящённая изучению распространённости и патогенных свойств штаммов *S. aureus*, изолированных со слизистых оболочек полости носа и зева здоровых школьников, несомненно является актуальной и своевременной.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна результатов, полученных диссертантом, заключается в получении развёрнутых данных о микробиоценозе носовой полости и зева тверских детей школьного возраста от 7 до 11 лет, которые являются клинически здоровыми. Ганиной Е.Б. зафиксирован высокий уровень бактерионосительства *S. aureus* у школьников, чьи родители дали добровольное согласие на участие в

исследовании: г. Тверь (носовая полость — 45 %, зев — 55 %), г. Торжок (носовая полость — 80 %, зев — 20 %). Установлено, что все изученные штаммы *S. aureus*, выделенные от детей, имеют определённый спектр патогенных свойств, обеспечивающих адаптационные возможности данного микроорганизма и обуславливающие их возможную опасность как возбудителей стафилококковой инфекции. Эти сведения могут применяться в практической медицине при определении этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП и при выборе адекватной терапии антибактериальными препаратами и пробиотиками.

Автором впервые в эксперименте смоделирован бактериальный стоматит у беспородных белых крыс (в доступной научной литературе были обнаружены описания моделирования только травматического стоматита). Эта модель позволила продемонстрировать потенциальную возможность возникновения экспериментального стафилококкового стоматита у животных в результате заражения штаммом *S. aureus*, который был изолирован со слизистой оболочки зева практически здорового ребёнка, но обладал широким спектром патогенных свойств. Затем модель использовали с целью доказательства отрицательного воздействия культур лактобацилл (*L. fermentum* и *L. rhamnosus*, отличающихся высоким пробиотическим потенциалом и антагонистической активностью по отношению к *S. aureus*), на штамм золотистого стафилококка, который стал причиной заболевания крыс стоматитом. Впервые показаны в полном объёме динамические изменения как микробиологические, так и гистологические при экспериментальном травматическом и стафилококковом стоматите у лабораторных крыс, а также в процессе и после завершения лечения стоматита у животных штаммами *Lactobacillus*. Таким образом, доказана опасность «здорового» носительства *S. aureus* и целесообразность применения в качестве пробиотических штаммов с целью коррекции лечения стафилококкового стоматита культур лактобацилл.

В целом, материалы, адекватные методы исследований, объём проведённых исследований и экспериментов обеспечили выполнение поставленных перед диссертантом задач. Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, являются научно-обоснованными и полностью соответствуют результатам проведённых исследований.

Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Ганиной Екатерины Борисовны выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Микробиота различных биотопов взрослого населения Тверской области при воспалительных и эрозивных заболеваниях полости рта и желудочно-кишечного тракта» кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федерации. Регистрационный номер АААА-А16-116112260013-0, дата регистрации 22 ноября 2016 г.

Значимость для науки и практики данных, полученных автором диссертации

Теоретическая значимость работы Ганиной Екатерины Борисовны состоит в том, что в ходе изучения микробиоты ВДП тверских школьников 7–11 лет, в том числе были выделены штаммы *S. aureus*, биологические свойства которых исследовались для выяснения степени их патогенности. В результате были получены данные о качественно-количественном составе и частоте выявления микроорганизмов, входящих в микробиоценоз носовой полости и зева. Определён уровень «здорового» носительства *S. aureus*, доказана потенциальная опасность его штаммов. Таким образом внесён вклад в общую картину бактерионосительства золотистого стафилококка среди детей в возрасте от 7 до 11 лет, проживающих в Российской Федерации. Сведения о биологических свойствах региональных штаммов *S. aureus*, изолированных от клинически здоровых детей, могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Практическая значимость работы также не вызывает сомнений. Разработанный автором способ моделирования экспериментального бактериального стоматита у беспородных белых крыс позволил: 1) показать потенциальную опасность штаммов *S. aureus*, выделенных от здоровых носителей; 2) доказать возможность коррекции стафилококкового стоматита высокоактивными культурами *L. fermentum* и *L. rhamnosus*, обладающих пробиотическим потенциалом и влияющих на *S. aureus* как причину данного заболевания, а следовательно, включить указанные штаммы *Lactobacillus* в кандидаты для новых пробиотиков; 3) использовать модель бактериального стоматита для изучения патогенеза стоматитов, вызываемых другими видами микроорганизмов.

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Достоверность результатов диссертационной работы определяется логически выстроенным планом исследования – от обоснования необходимости определения уровня бактерионосительства *S. aureus* у практически здоровых детей школьного возраста с параллельным изучением биологических свойств изолированных штаммов до проведения серии экспериментов на животных, доказывающих потенциальную опасность, даже при «здоровом» носительстве, штаммов золотистого стафилококка, обладающих рядом патогенных свойств. Достоверность полученных результатов подтверждается наличием первичной документации, необходимым объёмом выборки (в исследовании принимали участие 96 детей, опыты проведены на 150 белых крысах), большим объёмом исследований микробиологического и гистологического материала. Работа проведена на

сертифицированном, поверенном оборудовании, оснащённом необходимым программным обеспечением. Для выполнения поставленных задач были использованы микробиологические (определение антагонистической способности, факторов патогенности, адгезивной способности *S. aureus*, определение чувствительности к антимикробным препаратам, определение газовых сигнальных молекул, выделяемых *S. aureus*), гистологические и статистические методы с применением соответствующих критериев.

Основные материалы и результаты диссертации Ганиной Екатерины Борисовны в полном объёме доложены и обсуждены на 11 научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 6 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в том числе 5 публикаций, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus, Web of Science, Pub Med), 5 публикаций (тезисов) в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, 9 публикаций (тезисов) в материалах международных вузовских конференций, 1 публикация (тезисы) в сборнике международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2017»; получено 3 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационного исследования Ганиной Е.Б. могут быть использованы в преподавании курса микробиологии при чтении лекций и проведении практических занятий в медицинских ВУЗах. Полученные автором результаты могут применяться врачами в практическом здравоохранении при диагностике заболеваний носоглотки и полости рта, а также при назначении терапии антибактериальными препаратами или в сочетании с пробиотиками. Сведения, о высоком проценте «здорового» носительства *S. aureus*, характеризующихся набором патогенных свойств, могут служить основой при планировании мероприятий, направленных на профилактику заболеваний ВДП у детей школьного возраста.

Соответствие специальности

Тема диссертации, основные положения и выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки).

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация написана грамотным научным языком, построена по традиционному плану и состоит из «Введения» с методологией и методами исследования, «Обзора литературы», 2 глав «Результатов собственных исследований», «Обсуждения результатов и заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций», «Перспектив дальнейшей разработки темы», «Списка сокращений», «Списка литературы», «Приложения», «Благодарности». Диссертационная работа изложена на 136 страницах компьютерного текста, наглядно иллюстрирована 13 таблицами и 16 рисунками. Библиографический список включает 201 источник, из которых 134 – отечественных и 67 – зарубежных авторов. Содержание диссертации свидетельствует о выполнении поставленных задач, завершённости исследования и достижения поставленной цели. Выводы обоснованы полученными результатами и соответствуют задачам исследования. Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11 – 2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

В ходе рецензирования представленной диссертационной работы к соискателю возникло следующее **замечание**:

В работе следовало бы уточнить сведения о наборе использованных штаммов бактерий для оценки роли клинического штамма стафилококка при выполнении экспериментальной части исследования по моделированию стафилококкового стоматита.

Заключение

Диссертационная работа Ганиной Екатерины Борисовны на тему: «Характеристика биологических свойств *Staphylococcus aureus*, выделенных от здоровых школьников Тверской области», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология (биологические науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Червинец Юлии Вячеславовны, и доктора медицинских наук, доцента Шестаковой Валерии Геннадьевны, является завершённой научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи – охарактеризовать биологические свойства штаммов *S. aureus*, изолированных от клинически здоровых школьников 7–11 лет, проживающих в Тверской области, определить потенциальную способность золотистого стафилококка вызвать бактериальный стоматит в эксперименте на белых крысах и оценить целесообразность коррекции данного заболевания культурами *L. fermentum* и *L. rhamnosus*.

По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Ганиной Екатерины Борисовны отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09. 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от

29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ № 751 от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор, Ганина Екатерина Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология (биологические науки).

Результаты исследований Ганиной Екатерины Борисовны обсуждены; отзыв на диссертацию одобрен на заседании кафедры микробиологии, вирусологии и Иммунологии Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана (Протокол № 3 от 19 ноября 2021 года).

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, телефон: +7(499) 248-05-53, e-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru)

доктор биологических наук,
профессор, академик РАН



Зверев Виталий Васильевич

Подпись Зверева В.В. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, телефон: +7(499) 248-05-53, e-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru)

доктор медицинских наук,
профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

