

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.004.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Г.Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 16 декабря 2021 г. № 9.

О присуждении Ганиной Екатерине Борисовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Характеристика биологических свойств *Staphylococcus aureus*, выделенных от здоровых школьников Тверской области» по специальности 1.5.11. – Микробиология принята к защите 14.10.2021г. протокол № 6 диссертационным советом 64.1.004.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714 / нк «О советах по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 г., приказ № 791/ нк от 09.12.2020 г. част. изм., приказ № 1040/нк от 13.10.2021 г. част. изм.

Соискатель Ганина Екатерина Борисовна, 1982 года рождения. В 2004 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный университет», биологический факультет, присуждена квалификация «Биолог. Преподаватель по специальности «Биология».

С 2014 по 2018 г.г. обучалась в очной аспирантуре на кафедре микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 03.02.03 - микробиология (биологические науки). Диплом об окончании аспирантуры 106927 0000029, дата выдачи 03 июля 2018 года. Справка об обучении № 205 выдана 02. 06. 2021 года ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. В 2018 г. была прикреплена в качестве соискателя к кафедре микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ (протокол №11 от 30 октября 2018 г.) для завершения работы над диссертацией на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 03.02.03 - микробиология (биологические науки).

С 2015 г. и по настоящее время Ганина Е.Б. работает в должности старшего преподавателя на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии и кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: Червинец Юлия Вячеславовна - доктор медицинских наук (03.02.03 - микробиология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, профессор кафедры; Шестакова Валерия Геннадьевна – доктор медицинских наук (03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, 14.03.01 – анатомия человека), доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты: Ипполитов Евгений Валерьевич — доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, профессор кафедры; Чеботарь Игорь Викторович — доктор медицинских наук (03.02.03 - микробиология), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория молекулярной микробиологии, заведующий – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, профессором, академиком РАН Зверевым Виталием Васильевичем, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой, указал, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – характеристика биологические свойства *S. aureus*, изолированных от клинически здоровых школьников 7–11 лет, проживающих в Тверской области, определение потенциальной способности золотистого стафилококка вызвать бактериальный стоматит в эксперименте на белых крысах и оценить целесообразность коррекции данного заболевания культурами *L. fermentum* и *L. rhamnosus*.

Соискатель имеет 21 печатную работу, опубликованную по теме диссертации, из них 6 статей 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), 4 тезисов – в рецензируемых изданиях, 11 тезисов - в материалах конференций, зарегистрировано 3 базы данных, общим объемом 55 страниц и авторским вкладом – 37 страниц.

Наиболее значимые работы:

1) Ганина, Е.Б. Гистологическая картина стоматита в эксперименте на крысах / Е. Б. Ганина, Ю. В. Червинец, В. Г. Шестакова, Н. В. Груднин, В. С. Кузнецова, Е. А. Прутенская // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. - 2017. - № 5. - URL: <http://science->

education.ru/ru/article/view?id=26783; 2) Червинец, В.М. Метаболическая активность высокоантагонистических штаммов лактобацилл здорового человека / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, Е. А. Беляева, О. А. Петрова, Е. Б. Ганина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2018. - №4. - С.11 -17; 3) Ганина, Е.Б. Новый подход к лечению стоматита белых крыс (экспериментальное исследование) / Е. Б. Ганина, Ю. В. Червинец, Н. В. Грудинин, В. Г. Шестакова, В. М. Червинец, А. Ю. Миронов. -Текст: непосредственный // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2018. - Том 62, №4. - С. 168-173; 4) Динамика изменчивости микробиоты полости рта и толстого кишечника юношей при перемене условий жизни / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, Э. С. Кравчук, Е. Б. Ганина // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - Т.64, №8. - С. 507-512.

На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзывов без замечаний от:

1) д.м.н., профессора Рудакова Н.В., директора ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора; 2) д.м.н., профессора Харсеевой Г.Г., заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 3) заслуженного работника высшей школы РФ, д.м.н., профессора Евстропова А.Н., заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 4) д.м.н., доцента Алиевой Е.В., заведующей клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ Ставропольского края «Городская детская поликлиника №3»; 5) к.б.н., Перьяновой О.В., доцента кафедры микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования определены видовое разнообразие, распространённость и количественные показатели микробиоты верхних дыхательных путей здоровых школьников Тверской области от 7 до 11 лет; установлен высокий процент «здорового» носительства *S. aureus* и изучены его биологические свойства; впервые в эксперименте на белых крысах разработана модель бактериального стоматита, спровоцированного штаммом *S. aureus*, который был выделен от здорового ребёнка; описаны динамические изменения микробиологической и гистологической картины при экспериментальном травматическом и стафилококковом стоматите; доказана эффективность коррекции данного заболевания высокоантагонистическими культурами *L. fermentum* и *L. rhamnosus* (изолированы от здоровых людей) с высоким пробиотическим потенциалом, которые воздействуют на *S. aureus*, как причину возникновения заболевания.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении значимых для здоровья человека микроорганизмов и способов их идентификации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея, состоящая в том, что изучение распространённости и биологических свойств *S. aureus*, персистирующих у здоровых школьников 7–11 лет, даст возможность дополнить прогностические критерии, позволяющие оценить общий уровень здоровья детей РФ и их иммунный статус. Предложена гипотеза о потенциальной опасности штаммов *S. aureus*, изолированных от здоровых детей школьного возраста, с оценкой их биологических свойств *in vitro* и *in vivo* на модели бактериального стоматита в эксперименте на лабораторных животных. Доказана, высокая частота встречаемости *S. aureus* в носовой полости (80 % - г. Торжок, 45 % - г. Тверь)

и зеве (20 % - г. Торжок, 55 % - г. Тверь) здоровых детей. Введена в эксперименте на крысах модель стафилококкового стоматита на базе травматического стоматита, вызванного повреждением десны животных 9% уксусной кислотой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано положение о расширении сведений об этиологии ряда заболеваний полости рта и верхних дыхательных путей здоровых школьников 7-11 лет, проживающих в Тверской области, за счет наличия широкого спектра у штаммов *Staphylococcus aureus*, входящих в состав нормобиоты слизистой оболочки верхних дыхательных путей, патогенных потенциально опасных биологических свойств (лецитиназной, коагулазной, гемолитической и казеинолитической активностями; 100 % устойчивостью к рифампицину и гентамицину; высокой адгезивной активностью ($6,81 \pm 0,59$, г. Тверь и $8,1 \pm 0,95$, г. Торжок), которые позволяют золотистому стафилококку длительно бессимптомно персистировать в организме и вызывать гнойно-воспалительные заболевания полости рта бактериальной природы.

Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс микробиологических и гистологических методов, позволивших получить новые данные, дополняющие современные представления о свойствах и распространённости *S. aureus* в составе микробиоценоза верхних дыхательных путей здоровых школьников Российской Федерации. Изложены доказательства того, что штамм *Staphylococcus aureus*, изолированный от здорового ребёнка, в эксперименте на белых крысах способен вызвать развитие стафилококкового стоматита у крыс, для эффективной коррекция которого целесообразно использование культур *L. fermentum* и *L. rhamnosus*, обладающих высоким антагонистическим и пробиотическим потенциалом. Впервые были раскрыты динамические изменения микробиологической и гистологической картины экспериментального травматического и бактериального (стафилококкового) стоматита. Изучены спектр, частота встречаемости и количество микробиоты слизистой оболочки полости рта здоровых крыс и крыс, страдающих травматическим или стафилококковым стоматитом, в процессе и после лечения стоматита культурами *L. fermentum* и *L. rhamnosus*, обладающими высоким пробиотическим потенциалом и антагонистической активностью по отношению к *S. aureus*. Проведена модернизация способа моделирования стоматита в эксперименте на лабораторных крысах путём добавления воздействия штамма *S. aureus*, обладающего «агрессивными» свойствами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан новый способ моделирования травматического, а затем бактериального стоматита в эксперименте на лабораторных крысах, который позволил дать оценку эффективности коррекции данного заболевания культурами пробиотических *Lactobacillus*, влияющих на *S. aureus* как причину развития стоматита. Внедрены материалы диссертационной работы в учебно-образовательный процесс кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии (акт внедрения от 03.03.2021 г.) и кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии (акт внедрения от 11.03.2021 г.) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 19.03.2021 г.). Определены перспективы применения

модели бактериального стоматита в последующих экспериментах для изучения свойств бактерий и инфекционных поражений полости рта, вызванных другими микроорганизмами. Создана база данных, включающая характеристику микробиоценоза полости рта крыс до воздействия бактериального агента и после обработки слизистой оболочки десны культурой *Staphylococcus aureus*. Представлены по результатам проведённой работы 3 базы данных, которые могут быть использованы в дальнейших исследованиях: 1) «Микроорганизмы, выделенные из полости рта здоровых крыс и больных бактериальным стоматитом на различных этапах лечения» (свидетельство о государственной регистрации №2018620494, дата регистрации 27 марта 2018 г.); 2) «Газовые сигнальные молекулы, выделенные лактобациллами и стафилококками от здоровых детей разных возрастных групп» (№2020620656, 09 апреля 2020 г.); 3) «Чувствительность к антибиотикам стафилококков, выделенных из различных биотопов здоровых детей» (№2020620654, 09 апреля 2020 г.).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что для экспериментальных работ объем фактического материала является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов и сертифицированного оборудования. Диссертантом из биологического материала от 96 клинически здоровых детей школьного возраста, проживающих в Тверской области, выделено и идентифицировано 523 штамма микроорганизмов, в том числе 112 штаммов *S. aureus*, из них у 31 штамма изучены биологические свойства. Экспериментальная часть работы проведена на 150 белых беспородных крысах. Теория исследования построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными изучению «здорового» носительства и биологических свойств золотистых стафилококков, изолированных со слизистой оболочки носовой полости и зева, способности *S. aureus* провоцировать возникновение воспалительных процессов. Идея базируется на анализе теоретических и практических данных отечественных и зарубежных учёных в области изучения свойств микроорганизмов рода *Staphylococcus*, в частности *S. aureus*. Использован сравнительный анализ данных автора и других исследователей по следующим вопросам: микробный пейзаж верхних дыхательных путей здоровых людей, в том числе распространённость *S. aureus* среди детей от 7 до 11 лет в разных регионах РФ; характеристика биологических свойств *S. aureus*, входящих в состав микробиоты полости носа и зева, практически здоровых людей; гистологическая картина экспериментального травматического стоматита у лабораторных животных. Установлено, что большинство результатов исследования согласуется с результатами других авторов, представленными в независимых источниках и дополняют их. Используются дизайн, классические и современные микробиологические методы, гистологические методы исследования, статистические методы для сравнения качественных и количественных переменных, специализированные компьютерные программы для качественной обработки данных.

Личное участие соискателя заключалось в выборе дизайна исследования, анализе научной литературы по изучаемой теме, постановке и проведении эксперимента на лабораторных животных, анкетировании законных представителей школьников, проведении гистологических исследований. Отбор школьников и забор материала для исследования осуществлялся диссертантом совместно с врачом-педиатром ГБУЗ «Клиническая детская больница №2» г. Твери О. А. Петровой. Посев,

выделение чистой культуры из собранного материала, изучение биологических свойств *S. aureus* проводились на базе учебно-научной бактериологической лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России совместно с лаборантом кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Л. Ф. Червинец. Создание электронных баз данных осуществлялось совместно с ассистентом кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России А. Н. Масловым. Статистическая обработка данных проводилась совместно с к.м.н., доцентом кафедры общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения ФГБОУ ВО Тверской ГМУ А. А. Родионовым. Автором самостоятельно проанализированы и обобщены результаты исследования, сформулированы выводы и перспективы дальнейшей разработки темы.

На заседании 16 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Ганиной Екатерине Борисовне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 14 докторов наук по специальности 1.5.11 – Микробиология, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Юрьевна

17.12.2021

