



**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава  
России, Академик РАН, д.м.н.,  
профессор

В.Н. Павлов  
2022 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Каргальцевой Натальи Михайловны на тему «Современная культуромика – путь повышения эффективности микробиологической диагностики инфекции кровотока», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.11. – микробиология.

### **Актуальность темы выполненного диссертационного исследования**

Инфекция кровотока, возникающая у больных терапевтического профиля, относится к мировой проблеме, так как растет число эпизодов и уровень летальности. Инфекция кровотока осложняет, ухудшает прогноз и лечение основного терапевтического заболевания. Индикация микроорганизмов в крови является трудоёмкой микробиологической работой, требует совершенствования методов гемокультивирования, применения молекулярно-генетических технологий. Для повышения лабораторной эффективности микробиологической диагностики инфекции в кровотоке необходимо разработать систему микробиологического исследования крови, включающую унифицированные методические и лабораторно-технологические подходы, научные знания и реальное практическое применение в отечественном здравоохранении.

В настоящее время в России появились автоматизированные гемокультуральные системы для микробиологической диагностики инфекции в крови, но большинство практических бактериологических

лабораторий страны исследование крови проводят согласно Приказу № 535 от 1985 года, отмененного в 2020 году. Современный низкий уровень верификации инфекции кровотока объясняется многими причинами, включая отсутствие экспрессных методов получения гемокультуры и диагностики инфекции кровотока, высокопитательных сред, анаэробной техники на всем протяжении гемокультивирования.

Учитывая клиническую проблему у больных терапевтического профиля, микробиологическую задачу при лабораторном исследовании крови для диагностики инфекции кровотока, поставленная тема в диссертационной работе Каргальцевой Н.М., посвященная разработке системы микробиологического исследования крови при диагностике инфекции кровотока, является актуальной и представляет научно-методический и практический интерес для здравоохранения страны.

**Научная новизна, обоснованность цели и задач исследования, основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна и обоснованность цели и задач характеризуют основу диссертационного исследования Каргальцевой Н.М. и не вызывают сомнений.

Впервые на основе применения инновационных принципов микробиологической культуромики разработана система микробиологического исследования крови, включающая универсальную модель получения гемокультуры и систему информативной микробиологической диагностики инфекции кровотока, что применимо при любой патологии.

Впервые обосновано применение мультифакторной системы для получения гемокультуры, включающей использование экспресс-методов, альтернативных способов гемокультивирования, закрытой анаэробной системы, анаэробных газовых условий для культивирования, сердечно-мозговой питательной среды для расширения видовой этиологической

структуры инфекции кровотока.

Косвенными диагностическими и прогностическими маркерами инфекции кровотока у пациентов терапевтического профиля служат гематологические и сывороточные показатели воспаления.

На основе использования лейкоцитарного слоя пробы крови для микроскопического и прямого посева для культурального метода, разработанной техники ПЦР, позволяющей выявлять ДНК микроорганизмов и их тинкториальные свойства, доказана необходимость интегрировать вышеперечисленные технологии в систему диагностики инфекции кровотока и включать в алгоритм микробиологического исследования крови.

Основные положения, выводы и практические рекомендации, обоснованно изложенные Каргальцевой Н.М., полностью отражают суть работы и соответствуют результатам, представленным в диссертационном исследовании.

#### **Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Каргальцевой Н.М. выполнена в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой «Проблемно ориентированные научные исследования в отрасли эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями на 2016–2020 гг.» в рамках НИР ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского: «Изучение роли микробиоценозов ротоглотки и крови при дифтерии, коклюше и других инфекционно-воспалительных заболеваний» (Рег. № АААА-А16–116021550311–2).

#### **Значимость для науки и практики данных, полученных автором диссертации**

Разработанная клинико-микробиологическая система исследования крови дала новые теоретические знания о механизмах развития инфекции кровотока при соматических заболеваниях, показала универсальную модель получения

гемокультуры, способы оптимизации культивирования микроорганизмов в искусственных условиях роста.

Полученные в диссертационном исследовании данные, по этиологии возбудителей инфекции кровотока при соматических заболеваниях, являются новой микробиологической информацией, в которой показана ведущая роль грамположительной инфекции, на основании чего можно обосновать подбор адекватной эмпирической антимикробной терапии больным инфекцией кровотока в лечебно-профилактических организациях любого уровня.

Показана теоретически диагностическая ценность симптоматических, гематологических, биохимических показателей воспаления в роли маркёров инфекции кровотока при терапевтической патологии.

Полученные теоретические знания о гемокультивировании дают возможность практическим микробиологическим лабораториям повысить эффективность выделения возбудителей из крови и знания клиницистов о роли инфекции при соматических заболеваниях.

Созданная система микробиологической диагностики инфекции кровотока включает алгоритмы микробиологического исследования крови, учитывающие технические возможности любой лаборатории федерального и регионального уровней страны для обследования госпитальных и амбулаторных соматических больных, так как является теоретически и практически конструктивным принципом диагностики инфекции кровотока, повышающим диагностический уровень на ступень доступного использования.

Теоретическая разработка системы микробиологического исследования крови с применением принципов микробиологической культуромики позволила включить практическое применение микроскопических, бактериологических, масс-спектрометрических и молекулярно-генетических методов исследования, что повысило информативность клинико-лабораторной диагностики инфекций кровотока у пациентов терапевтического профиля.

Теоретически разработанные сердечно-мозговые среды (жидкая и плотная) при апробации показали практическую эффективность при выделении гемокультур и позволили расширить видовой спектр возбудителей инфекции кровотока, включая впервые выделенные из крови штаммы: *Aerococcus sp.*, *Brevibacillus borstelensis*, *Rothia mucilaginosa*, депонированные в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур (ГКПМ-Оболенск) (ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора). Практическое применение разработанных сред выполнит государственную задачу по импортному замещению зарубежных питательных сред в отечественном практическом здравоохранении.

Микроскопия мазка крови осуществляет экспрессное выявление микроорганизмов в кровотоке и способствует практической оптимизации диагностики инфекции кровотока при минимальных технико-материальных и экономических затратах медицинских организаций.

Разработанный метод прямого посева лейкоцитарного слоя пробы крови показал эффективность диагностики инфекции кровотока, использование малого объема крови и сокращение времени получения гемокультуры. Разработанный метод способен выполнить импортозамещение дорогих гемокультуральных автоматизированных систем и флаконов к ним.

Предложенный алгоритм нашел применение в практической работе: референтной лаборатории МЗ Пермского края при МУЗ ГКБ №7, ООО «НИЛ Диагностика» при институте Экспериментальной Медицины РАМН, г. Санкт-Петербург, лаборатории медицинского центра «Иридалаб», г. Мариуполь, Донецкая область, лаборатории Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург, гнойно-септическом отделе специализированной централизованной бактериологической лаборатории при СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №75», г. Санкт-Петербург, научных исследованиях в рамках отраслевой научно-исследовательской программы «Проблемно-ориентированные научные исследования в отрасли эпидемиологического

надзора за инфекционными и паразитарными болезнями на 2016-2020 гг.»  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва.

Теоретические разработки по диагностике инфекции кровотока имеют важную практическую значимость. Полученные результаты имеют научно-прикладное и практическое перспективное применение.

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

Достоверность полученных результатов диссертационной работы не вызывает сомнений и большой объем исследований доказывает решение поставленных цели и задач. Для этого использовали: метод сбора анамнеза, классический и экспрессный бактериологические методы, микроскопическое исследование мазка крови, масс-спектрометрический и молекулярно-генетические методы, полногеномное секвенирование, клинко-лабораторные методы (гематологические и биохимические) и методологические подходы принципов микробиологической культуромики.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 38 научных работах, включая 16 статей в рецензируемых журналах ВАК, 3 статьи – в других изданиях, 4 тезисов – в рецензируемых изданиях, 15 – тезисов в материалах конгрессов и конференций, включая 5 – в зарубежных. Получено 5 патентов на изобретения РФ по экспрессному способу получения гемокультуры, экспрессной диагностике инфекции кровотока и разработке рецептуры сердечно-мозговых сред. Подготовлено 5 методических рекомендаций с учетом разработанных методов микробиологического исследования крови и 2 рационализаторских предложения, включая «Способ экспрессной диагностики состояния бактериемии у больных острым разлитым перитонитом» и «Способ микроскопического исследования лейкоцлов периферической крови как метод экспрессной диагностики бактериального менингита».

## Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанная система микробиологического исследования крови, состоявшая из микроскопических, бактериологических, масс-спектрометрических и молекулярно-генетических методов была рекомендована для внедрения в практику микробиологических лабораторий: гнойно-септическом отдел специализированной централизованной бактериологической лаборатории при СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №75», г. Санкт-Петербург ((акт внедрения от 02.07.2021г.), КДЛ ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва (акт внедрения от 24.11.2021 г.).

Депонированные штаммы микроорганизмов, выделенные из крови: *Aerococcus sp.*, *Brevibacillus borstelensis*, *Rothia mucilaginosa* рекомендуются использовать для проведения научных исследований при изучении этиопатогенеза инфекции кровотока.

Полученные автором результаты по диагностике инфекции в кровотоке демонстрируют альтернативное микробиологическое исследование крови и оптимизированный классический микробиологический анализ крови на более эффективном уровне. Внедрение в практическую работу микробиологических лабораторий лейкоцитарного слоя пробы крови в качестве материала для микроскопического и молекулярно-генетического видов исследования можно использовать как экспрессные приемы для диагностики инфекции кровотока и назначения эмпирической антимикробной терапии клиницистами терапевтического профиля, особенно при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи.

## **Соответствие специальности**

По основным параметрам диссертационного исследования: тематике, методам, положениям и выводам работа Каргальцевой Н.М. соответствует паспорту научных работников по специальности: 1.5.11. – микробиология (медицинские науки) и области исследования: 1 – микроскопия микроорганизмов, 2 – выделение, культивирование, идентификация микроорганизмов, 3 – морфология, биохимия микроорганизмов, 4 – молекулярно-генетические характеристики микроорганизмов, включая полногеномное секвенирование.

## **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация Каргальцевой Н.М. выполнена по специальности 1.5.11. – микробиология и изложена на 280 страницах машинописного текста в традиционном стиле и соответствует ГОСТ Р 7.0 11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка цитируемой литературы и 2 приложений. В библиографический список из 373 работ включены 110 отечественных и 263 зарубежных публикаций. Диссертация содержит 93 таблицы, иллюстрирована 36 рисунками.

Содержание диссертации, положения, полученные результаты и выводы в соответствующем объеме отражены в автореферате. Оформление диссертации и автореферата выдержано в соответствии с требованиями ВАК.

Проделанная работа оценивается положительно, но хотелось бы узнать мнение автора по следующему вопросу:



Вопрос 1. Как вы представляете перспективу оптимизации микробиологического исследования крови при подозрении инфекции кровотока в рамках практических лабораторий федерального и регионального уровней?

### **Заключение**

Диссертационная работа Каргальцевой Натальи Михайловны на тему «Современная культуромика – путь повышения эффективности микробиологической диагностики инфекции кровотока», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология, является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и научно-методических подходов осуществлено решение важной актуальной практической проблемы – унификация микробиологической диагностики инфекции кровотока на основе принципов микробиологической культуромики и разработки системы микробиологического исследования крови с внедрением новых методов

Диссертационная работа Каргальцевой Натальи Михайловны на тему «Современная культуромика – путь повышения эффективности микробиологической диагностики инфекции кровотока» по актуальности, научной новизне, практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 751 от 26.05.2020, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор,

Каргальцева Наталья Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11 – микробиология.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 48 от 30 августа 2022 г.).

Заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии  
ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор Туйгунов Марсель Маратович

подпись доктора медицинских наук, профессора Туйгунова М.М. заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«БГМУ» Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук,  
профессор

 Мещерякова Светлана Алексеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России)

Адрес: 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул.Ленина, д.3. Тел.: +7 (347) 272-41-73

E-mail: [rectorat@bashgmu.ru](mailto:rectorat@bashgmu.ru) сайт: [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)