

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.046.01 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 ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 18 марта 2021 г. № 3.

О присуждении Катаевой Любови Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Микробиологические аспекты микропаразитоценоза при инфекционно-инвазионном процессе» по специальностям 03.02.03 – микробиология; 03.02.11 – паразитология принята к защите 14.12.2020 протокол № 4 диссертационным советом Д 208.046.01 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 № 1577 / нк от 16.12.2016 част. изм., 791/нк от 09.12.2020 г. част. изм.

Соискатель Катаева Любовь Владимировна, 1960 года рождения. В 1984 году окончила Омский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт им. М. И. Калинина по специальности «санитария, гигиена, эпидемиология». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Эколого-биологические параллели при изучении бактерий рода *Pseudomonas*, выделенных в регионе Севера Западной Сибири» по специальности 03.00.07- микробиология защитила в 1994 году в диссертационном совете, созданном на базе Нижегородского медицинского института им. С. М. Кирова (медицинские науки) (диплом КН № 003675). В период подготовки диссертации соискатель Катаева Любовь Владимировна и по настоящее время работает в Федеральном бюджетном учреждении науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в должности ведущего научного сотрудника, заведующей бактериологической лабораторией.

Диссертация выполнена в бактериологической лаборатории Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный консультант: Степанова Татьяна Федоровна - доктор медицинских наук (03.02.11 – паразитология), профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор.

Официальные оппоненты: Червинец Вячеслав Михайлович – 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, заведующий кафедрой; Рудаков Николай Викторович – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор; Бычков Виталий Григорьевич – доктор медицинских наук (03.02.11 – паразитология, 14.01.12 – онкология), профессор, заслуженный деятель науки РФ, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии и судебной медицины, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук Алешукиной Анной Валентиновной, лаборатория вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования, руководитель, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, которые можно квалифицировать как крупное научное достижение в области паразитоценологии по установлению микробиологических закономерностей функционирования микропаразитоценоза при инфекционно-инвазионном процессе на модели изучения межпопуляционных взаимодействий условно-патогенных бактерий и сочленов жизненного цикла *Opisthorchis felineus*, имеющих принципиальное значение для реабилитации пациентов с паразитарными инвазиями и инфекциями.

Соискатель имеет 46 опубликованных работ, в том числе, 19 - в рецензируемых научных изданиях, 7 – в других рецензируемых изданиях, 16 тезисов – в материалах конференций, 4 патента на изобретения РФ. Общий объем научных публикаций по теме диссертации составляет 187 страниц и авторским вкладом – 145 страниц.

Наиболее значимые работы: 1). Катаева, Л.В. Возрастные особенности дисбиоза толстого кишечника при лямблиозной инвазии / Л.В. Катаева, К.Б. Степанова, Т.Ф. Степанова, В.В. Ташланова, Е.И. Швед, Н.Ф. Нижегородцева, Л.А. Бычкова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. - № 1. – С. 7-10; 2). Катаева, Л.В. Паразитоценотические отношения в микропопуляциях мариит описторхов и условно патогенных микроорганизмов (модель *in vitro*) / Л.В. Катаева, Н.Ф. Нижегородцева, Т.Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2013. - № 3. – С. 15-18; 3). Катаева, Л.В. Сравнительная характеристика микробиоценоза кишечника больных описторхозом, проживающих в г. Тюмени и гиперэндемичных районах Тюменской области / Л.В. Катаева, Н.Ф. Нижегородцева, Т.Ф. Степанова // Биозащита и биобезопасность. – 2013. – Т. V, № 3 (16). – С. 28-32; 4). Катаева, Л.В. Микросимбиоз моллюсков рода *Codiella* как

основа формирования симбиотических отношений в системе «паразит-хозяин» при описторхозе / Л.В. Катаева, Н.Ф. Карпухина, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. - № 3. – С. 13-17; 5). Вакарина, А.А. Влияние бактериофагов на чувствительность условно-патогенных бактерий к антибактериальным препаратам / А.А. Вакарина, Л.В. Катаева, Т.Ф. Степанова// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019.- №2. – С. 3-7; 6). Катаева, Л.В. Возрастные особенности видового разнообразия лактобацилл толстого кишечника у жителей Тюмени / Л.В. Катаева, А.А. Вакарина, О.Н. Колотова, О.В. Посоюзных, В.В. Ташланова, Н.Ф. Карпухина, Л.А. Бычкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2019. - №3. - С. 10-15.

На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзывов без замечаний от: 1) д.м.н. Троценко О.Е., директора ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2) д.м.н. Гординской Н. А., старшего научного сотрудника лаборатории микробиологии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 3) д.б.н., профессора Малышевой Н.С., директора научно-исследовательского института паразитологии, профессора кафедры биологии и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»; 4) д.м.н. Таран Т. В., заведующей лабораторией подготовки специалистов ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 5) д.м.н., профессора Мавзютова А. Р., заведующего кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзывах отмечено, что в ходе исследования получены данные об особенностях нарушений кишечного микробиоценоза у пациентов с паразитозами, выявлены комплексы генов вирулентности штаммов *E. coli*; получены новые сведения о взаимовлиянии метаболитов мариит *Opisthorchis felinus* и бактерий *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*; впервые представлена структура микробиоценоза промежуточных хозяев *Opisthorchis felinus* - моллюсков семейства *Bithyniidae*, рыб семейства *Cyprinidae* и объектов их обитания - воды водоемов, придонного грунта.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в вопросах изучения микрoэкологии человека и паразитоценологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция функционирования микропаразитоценоза при инфекционно-инвазионном процессе, учитывающая дисбаланс микробиоты толстой кишки и молекулярно-генетические механизмы формирования потенциала патогенности штаммов, направленная на снижение риска развития осложнений бактериальных инфекций после дегельминтизации. Предложена новая система мониторинга патогенного потенциала энтеробактерий, позволяющая определять наличие генетических детерминант штаммов, способствующих вероятности возникновения и развития инфекционных заболеваний.

Доказана массивная контаминация сочленов жизненного цикла *Opisthorchis felineus* и объектов окружающей среды бактериями рода *Aeromonas*, определяющая значимость совершенствования микробиологического мониторинга путем расширения показателей по оценке качества воды и рыбной продукции, составляющих основу биологической безопасности. Предложен способ установления границ природных очагов биогельминтозов с целью определения локализации популяции карповых рыб в водных объектах для установления пределов ее распространения на конкретной территории. Разработан способ определения источника заражения при расшифровке вспышек бактериальных инфекций, позволяющий использовать кластерный анализ протеинограмм штаммов предполагаемых возбудителей. Введены новые представления о взаимовлиянии условно патогенных бактерий и метаболитов марит *Opisthorchis felineus* при сокультивировании в искусственной среде.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана необходимость включения в комплекс диагностических тестов при паразитозах исследования микробиоценоза толстой кишки пациентов. Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы масс-спектрометрии, молекулярно-генетические исследования, позволившие получить данные о комплексах генов и доказать влияние инвазии на колонизацию толстой кишки человека энтеротоксигенными и энтероинвазивными штаммами *E. coli*, носителями кластеров O- и H-антигенов. Изложены состав и структура группы генов, ассоциированных с вирулентностью, штаммов *E. coli* – адгезины (*pic*, *sfaS*, *iha*, *lpfA*), инвазины (*mchF*, *iroN*, *ireA*), токсины (*astA*, *cnf1*, *vat*, *sat*, *senB*, *eilA*, *sigA*), бактериоцины (*mchB*, *mchC*, *mcmA*, *cba*, *cma*, *selB*) и ферменты. Раскрыты особенности сокультивирования (*in vitro*) метаболитов марит *Opisthorchis felineus* с бактериями *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, проявляющиеся подавлением роста и размножения бактерий. Изучена структура и сезонная динамика микробиоты моллюсков – первого промежуточного хозяина *Opisthorchis felineus*, и теоретически обоснована гипотеза о влиянии свойств персистенции резидентных бактерий на приживаемость яиц и развитие личиночных стадий гельминта, обуславливающее устойчивое функционирование паразитарной системы. Проведена модернизация определения источника бактериальной инфекции путем проведения протеомного анализа подобия штаммов бактерий, изолированных из различных объектов окружающей среды и клинического материала (Патент на изобретение РФ № 2696101 «Способ расшифровки вспышек бактериальных инфекций и определения источника заражения» от 31.07.2019).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен комплекс диагностических тестов оценки микробиоценоза толстой кишки при паразитарных инвазиях. Определены перспективы практического использования результатов исследования микробиоценоза толстой кишки с целью своевременной коррекции нарушений и профилактики воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванных дегельминтизацией. В схемы лечения паразитарных

инвазий предложено включать пробиотики на основе: *Bifidobacterium spp.* при описторхозе; бактерий рода *Lactobacillus* - лямблиозе, токсоплазмозе, токсокарозе и иксодовом клещевом боррелиозе. Доказано, что рыбы, инвазированные метацеркариями *O. felinus*, подвержены обсеменению *Aeromonas spp.*, что значительно снижает качество рыбной продукции. В Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» депонированы 26 штаммов: 12 *E. coli*, изолированные из биоматериала пациентов с диагнозом описторхоз и лямблиоз, отличающиеся кластерами генов вирулентности и патогенности; 1 штамм *E. coli* В-8794, выделенный от пациента с лямблиозом, депонирован как референс-штамм нового генотипа для типирования бактерий рода *Escherichia*; 12 штаммов *Aeromonas spp.*, изолированные из воды открытых водоемов, рыб и клинического материала, отличающиеся резистентностью к антимикробным препаратам; 1 штамм *Acinetobacter baumannii* (В-8557) депонирован как природный штамм, обладающий генами резистентности к бета-лактамам и отсутствием маркеров резистентности к другим группам антибиотиков. Создана рабочая коллекция штаммов, изолированных от пациентов с инфекционно-паразитарной патологией и объектов окружающей среды, для дальнейшего изучения механизмов резистентности и штаммового разнообразия возбудителей бактериальных инфекций. В международном банке данных GenBank представлены нуклеотидные последовательности 13 штаммов, носителей генов, ассоциированных с вирулентностью и резистентностью: *A. baumannii* (1 штамм); *E. coli* (12 штаммов), которые могут быть положены в основу разработки праймеров для создания диагностических наборов. Предложено использовать метод масс-спектрометрии для повышения эффективности идентификации видового разнообразия бактерий рода *Aeromonas* - возбудителей урогенитальной инфекции.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что объем выборки изученных штаммов микроорганизмов является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, исследования проведены на высоком научно-методическом уровне. В ходе выполнения диссертационной работы изучены 811 микробиоценозов толстой кишки пациентов с паразитарными инвазиями и инфекциями; 248 объектов окружающей среды (вода открытых водоемов, придонный грунт, лечебная грязь); микробиоценоз промежуточных хозяев возбудителя описторхоза изучен у 153 особей, 1412 штаммов бактерий, состав и свойства персистенции условно-патогенных микросимбионтов, в том числе бактерий рода *Aeromonas*. Теория исследования построена на мультиплексных данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Идея базируется на анализе и обобщении экспериментальных данных изучения микропаразитоценоза при инфекционно-инвазионном процессе, использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Используются общепринятые и сертифицированные методы исследования, современные методы статистической и биоинформатической обработки результатов. Установлено, что большинство результатов исследования по распространенности бактерий рода *Aeromonas* в объектах окружающей среды согласуется с результатами других отечественных и зарубежных авторов и дополняют их.

Личный вклад автора состоит в участии во всех этапах выполнения диссертационной работы: в определении и формулировании цели и задач, сборе и анализе литературных источников, выборе методов исследования, проведении основного объема исследований. Автором лично проанализированы все полученные результаты, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, оформлены заявки на изобретения. Полученные данные обобщены в основных публикациях и докладах на научно-практических конференциях. Диагноз паразитарной инвазии на основании анамнеза, лабораторных исследований и объективных данных установлен заведующей клиникой ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора к.м.н., старшим научным сотрудником Степановой К.Б. Бактериологические исследования биоматериала и объектов окружающей среды проведены лично автором в бактериологической лаборатории ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора, часть исследований - совместно с сотрудниками Карпухиной Н.Ф., Ташлановой В.В., Посоюзных О.В., Колотовой О.Н. Паразитологические исследования на животных проведены лично автором на базе лаборатории эпидемиологического мониторинга природно-очаговых паразитозов ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора, исследования рыб и моллюсков - совместно с сотрудниками этой лаборатории: д.б.н., главным научным сотрудником Беляевой М.И. и д.б.н., главным научным сотрудником Фаттаховым Р.Г. Полногеномное секвенирование штаммов *E. coli* и *Acinetobacter baumannii*, депонирование штаммов *E. coli*, *Aeromonas spp.* и *A. baumannii* проводилось на базе отдела коллекционных культур Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ФБУН ГНЦ ПМБ) Роспотребнадзора г. Оболensk совместно с заведующим отделом, к.б.н. Богуном А.Г. и к.б.н., старшим научным сотрудником Кисличкиной А.А.

На заседании 18 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Катаевой Любови Владимировне ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 03.02.11 – паразитология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 14 докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, 3 доктора наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнология), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета и введенных на разовую защиту 5 докторов наук по специальности 03.02.11 - паразитология, проголосовали: за – 20, против – 2, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Алёшкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор
19.03.2021

Борисова Ольга Юрьевна

