

Заключение комиссии Диссертационного совета Д 208.046.01 при Федеральном бюджетном учреждении 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 докторской диссертации Кулько Александра Борисовича на тему: «Бронхолегочные микозы у больных туберкулезом: состав и свойства возбудителей, лабораторная диагностика» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03-микробиология

Научные консультанты:

Митрохин Сергей Дмитриевич - доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), профессор, заведующий отделом клинической фармакологии с центром клинических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»

Сафонова Светлана Григорьевна - доктор биологических наук (03.02.03 – микробиология), заведующий отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Диссертационная работа Кулько А.Б. соответствует специальности 03.02.03-микробиология (биологические науки).

Работа посвящена изучению состава и свойств возбудителей вторичных бронхолегочных микозов у больных туберкулезом органов дыхания, а также совершенствованию лабораторной диагностики вторичных пневмомикозов за счет разработки новых методологических подходов и критериев интерпретации лабораторных исследований. В ходе исследований впервые удалось определить видовой состав болезнетворных грибов, способных вызывать поражения бронхов, легких и плевры у больных туберкулезом, а также колонизирующих нижние отделы дыхательных путей пациентов; выявлен состав мицелиальных и дрожжевых видов грибов, развивающихся в полостных образованиях в легких и плевральных полостях у больных туберкулезом. Получены данные о наличии генетической гетерогенности у редко встречаемого возбудителя аспергиллеза *Aspergillus sydowii* и о возможности использования молекулярно-генетических методов при идентификации грибов рода *Aspergillus*. Получены новые сведения об уровнях активности современных лекарственных препаратов в отношении основных и редких возбудителей пневмомикозов и глубоких микозов человека (34 вида болезнетворных грибов из 8 родов); установлена группа вероятных возбудителей микозов, обладающих вариативной или сниженной чувствительностью к отдельным широко применяемым в терапии антимикотикам. Обоснована необходимость стандартизации этапов комплексной лабораторной диагностики аспергиллеза, кандидоза, криптококкоза, зигомикоза, гиалогифомикоза, феогифомикоза, редких дрожжевых инфекций у больных туберкулезом, находящихся на обследовании или лечении.

Теоретическая значимость работы заключается в установлении ранее малоисследованных уровней чувствительности возбудителей аспергиллеза, кандидоза, криптококкоза и редких возбудителей дрожжевых микозов к современным системным лекарственным препаратам и группам антимикотиков с разными механизмами действия на клетки грибов. Результаты скринингового исследования способности к росту *in vitro* при

37°C и 35°C у клинических штаммов 67 условно-патогенных видов грибов из разных отделов царства *Fungi* существенно расширили современные представления о термотолерантности как факторе патогенности (вирулентности) возбудителей оппортунистических пневмомикозов и уточнили описания свойств видов и групп грибов-оппортунистов.

Практическая значимость заключается в том, что научно обоснованы и внедрены во фтизиатрическую практику усовершенствованные методологические подходы к лабораторной диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом, что позволило доказать эффективность использования комплекса клинически значимых культуральных, микроскопических и иммунологических методов, стандартизованных алгоритмов микробиологической диагностики плесневых и дрожжевых пневмомикозов, унифицированных критериев интерпретации результатов. Полученные результаты исследования активности антимикотиков в отношении возбудителей глубоких микозов человека и сделанные рекомендации по целесообразности проведения тестирования чувствительности *in vitro* имеют клиническое значение и могут быть использованы при выборе препаратов для лечения. Для практического применения Кулько А.Б. были разработаны: схема разделения возбудителей пневмомикозов на группы, позволяющая быстро дифференцировать группы возбудителей с разными уровнями чувствительности к антимикотикам и упрощающая ход идентификации; методика приготовления споровой суспензии грибов рода *Aspergillus*, повышающая достоверность получаемых результатов и безопасность проведения тестирования чувствительности; критерии интерпретации результатов лабораторного обследования пациентов на пневмомикоз с выделением групп признаков (диагностически значимые результаты, подтверждающие диагноз бронхолегочного микоза; признаки «вероятного» бронхолегочного микоза; критерии колонизации нижних дыхательных путей различными оппортунистическими микромицетами).

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-практическую работу Централизованной бактериологической лаборатории, терапевтических и хирургических отделений и Городского клиничко-диагностического центра ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (акт внедрения от 24.10.2019 г.); в учебный процесс дополнительного профессионального образования повышения квалификации для врачей на базе Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа» (Москва) (<https://youtu.be/V8T9USG3Bn4>) и факультета Почвоведения МГУ им. М.В. Ломоносова (акт внедрения от 18.10.2019 г.). О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований, использование современных адекватных методологических подходов к лабораторной диагностике пневмомикозов, сертифицированных и стандартизованных микробиологических и иммунологических методов исследования, которые характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. Научные положения и выводы, сформулированные Кулько А.Б., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Результаты проверки с помощью системы «Антиплагиат» с последующей корректировкой самозаимствования показали, что оригинальность текста составляет 97,81%.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены на 22 международных, Всероссийских и региональных конференциях и симпозиумах.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По материалам диссертации опубликовано 73 печатные работы, в том числе 20 статей в рецензируемых изданиях, 11 – в других изданиях, 11 тезисов в рецензируемых изданиях, 23 – в других изданиях, 2 работы в сборниках научных трудов, 2 раздела в коллективных монографиях, 1 – авторская монография, аннотированная в научных изданиях, в том числе в рецензируемом, 3 – методические рекомендации.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета Д 208.046.01.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России). Согласие ведущей организации имеется.

По докторской диссертации Кулько Александра Борисовича от доктора медицинских наук (03.00.07 – микробиология, 14.00.14 – онкология) Багировой Наталии Сергеевны, старшего научного сотрудника микробиологической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации поступил отказ от оппонирования диссертационной работы (Заявление об отзыве своего согласия выступить официальным оппонентом от 22.01.2020 г.).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Быков Анатолий Сергеевич – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Сергеев Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Арзуманян Вера Георгиевна – доктор биологических наук (03.02.03 – микробиология), профессор, заведующий лабораторией физиологии грибов и бактерий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова).
Согласие оппонентов имеется.

Заключение: комиссия Диссертационного совета Д 208.046.01 рекомендует диссертацию **Кулько Александра Борисовича «Бронхолегочные микозы у больных туберкулезом: состав и свойства возбудителей, лабораторная диагностика»** на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03-микробиология к приему к защите.

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета Д 208.046.01:

Председатель:

Главный научный сотрудник лаборатории
клинической микробиологии и биотехнологии
бактериофагов ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
доктор биологических наук

Лахтин В.М.

Члены комиссии:

Профессор кафедры микробиологии, вирусологии
педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Ефимов Б.А.

Профессор кафедры фармацевтической технологии
и фармакологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова,
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Кочеровец В.И.

Профессор кафедры микробиологии, вирусологии
медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова,
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Несвижский Ю.В.

Научный консультант ООО «НПО Петровакс Фарм»,
доктор медицинских наук, профессор

Степанов А.В.