

Заключение комиссии Диссертационного совета 64.1.004.01 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 кандидатской диссертации Петровой Людмилы Витальевны на тему «Характеристика биологических свойств микобактерий, выделенных в Республике Марий Эл, оптимизация алгоритма их выявления» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.11. – Микробиология

Научный руководитель:

Смирнова Татьяна Геннадьевна – заведующий отделом микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кандидат медицинских наук (03.00.07 – микробиология).

Диссертационная работа Петровой Л.В. соответствует специальности: 1.5.11 – Микробиология (медицинские науки).

Работа посвящена изучению биологических свойств выделенных в Республике Марий Эл микобактерий, оптимизации использования методов их выявления для повышения эффективности диагностики туберкулеза и микобактериоза.

В результате 20-летнего мониторинга за уровнем лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза установлено, что в Республике Марий Эл данный показатель высокий и имеет тенденцию к росту за счет штаммов микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью среди всех контингентов больных туберкулезом легких.

Преобладающими мутациями, ассоциированными с лекарственной устойчивостью к рифампицину, изониазиду среди всех контингентов больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью являлись мутации в 531 кодоне гена *rpoB* с заменой Ser→Leu (83,42%) и в 315 кодоне гена *katG* с заменой Ser→Thr1 (75,68%) соответственно. Генотипическая устойчивость к фторхинолонам чаще была связана с мутациями в 94 кодоне гена *gyrA* (68,97%) с наиболее частой заменой Asp→Gly.

На территории Марий Эл установлено значительное доминирование штаммов микобактерий туберкулеза генетического семейства Beijing (77,68%). Среди генотипов nonBeijing преобладали штаммы группы T с доминированием генотипа T1 и LAM9, что нехарактерно для других территорий Российской Федерации.

Впервые проведен анализ случаев выделения нетуберкулезных микобактерий у больных с различными неспецифическими заболеваниями органов дыхания и у лиц с установленным диагнозом «туберкулез». С использованием молекулярно-генетических методов исследования, изучено видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в Республике Марий Эл. В отличие от других регионов Российской Федерации, установлено преобладание видов *M.intracellulare*, *M.gordonae* и *M.avium* в убывающем порядке.

На большом объеме данных впервые проведена оценка результатов выявления ДНК микобактерий туберкулеза методом ПЦР в реальном времени на поздних циклах амплификации. В дальнейшем, при дообследовании у 80,12% лиц был установлен диагноз «туберкулез».

Теоретическая значимость работы состоит в том, что результаты исследований,

полученные фенотипическими и генотипическими методами, расширяют представление о биологических свойствах циркулирующих в Республике Марий Эл туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий. Результаты ретроспективного анализа уровня и спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, спектра мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью, а также данные по распространенности генотипических линий микобактерий туберкулеза дают представление о характеристике свойств возбудителя. Полученные новые данные о распространенности и структуре лекарственной устойчивости современной популяции штаммов туберкулезных микобактерий свидетельствуют о значительном бациллярном ядре лиц с широкой лекарственной устойчивостью, сформировавшемся в Республике Марий Эл, в основном за счет ранее леченных больных туберкулезом. Накопление в регионе штаммов микобактерий туберкулеза с широким спектром резистентности может неблагоприятно отразиться на эпидемиологической ситуации по туберкулезу в перспективе.

Проведенный комплексный анализ эффективности применения микробиологических и молекулярно-генетических методов выявления микобактерий в условиях Республики Марий Эл обосновывает необходимость широкого использования молекулярно-генетических тестов для пациентов медицинских учреждений нетуберкулезного профиля.

Практическая значимость работы заключается в том, что данные анализа результатов выявления микобактерий туберкулеза методом ПЦР в реальном времени, в том числе полученных на поздних циклах амплификации, показавшие достаточно высокую вероятность наличия туберкулеза у лиц с первоначально диагностированными неспецифическими заболеваниями, могут быть востребованы клиницистами при диагностике заболеваний. Также клиницистами могут быть использованы полученные знания о больных, выделяющих нетуберкулезные микобактерии, и структуре лекарственной устойчивости часто встречающихся нетуберкулезных микобактерий, выделенных в республике.

Сформированная региональная рабочая коллекция штаммов микобактерий с различными спектрами лекарственной устойчивости может быть использована для создания тест-систем для молекулярно-генетической диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью, изучения механизмов развития резистентности к противотуберкулезным препаратам, а также для тестирования вновь разрабатываемых лекарственных препаратов с антимикобактериальной активностью.

На основании проведенных исследований в Республике Марий Эл с 2015 года внедрен и в дальнейшем усовершенствован оптимальный для региона алгоритм диагностики туберкулеза и микобактериоза микробиологическими методами исследования. Данный алгоритм предусматривает использование как традиционных, так и современных быстрых методов исследования, в частности, скрининговое обследование кашляющих больных в учреждениях нетуберкулезного профиля (Информационное письмо Министерства Здравоохранения Республики Марий Эл руководителям медицинских организаций № 6580 от 10 июля 2023г.; Акт внедрения от 17 января 2022г.).

Результаты проведенного исследования включены в программу практических занятий и лекций на кафедре биохимии, клеточной биологии и микробиологии ФГБОУ ВО

«Марийский государственный университет» (Акт внедрения от 18 ноября 2021г.); используются в учебном процессе в отделении телемедицины и организации последипломного обучения ФГБНУ «ЦНИИТ» в цикле профессиональной переподготовки по специальности «Фтизиатрия» и «Пульмонология» по теме: «Клиника, диагностика и лечение туберкулеза в современных условиях», в цикле повышения квалификации (новые технологии) «Диагностика, лечение туберкулеза с МЛУ МБТ», цикле обучения на рабочем месте (новые технологии) «Микробиология туберкулеза» для врачей–фтизиатров, пульмонологов, врачей–бактериологов (Акт внедрения от 12.04.2022г.).

Диссертационная работа выполнена с использованием комплексного подхода в применении методов исследования. Достоверность представленных результатов обеспечена большим объемом проведенных исследований, охватывающих все лечебные учреждения Республики Марий Эл, адекватно поставленными целями и задачами, корректно проведенным статистическим анализом. Научные положения и выводы, сформулированные Петровой Л.В., логически вытекают из результатов, полученных в ходе исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 – микробиология (медицинские науки).

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Отчет о проверке на заимствования с помощью системы «Антиплагиат» на сайте www.antiplagiat.ru показал, что оригинальность текста составляет 88,15%, самоцитирование – 4,88%, цитирование – 0,54%, заимствование – 6,43%.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 6 конференциях различного уровня.

Диссертация содержит достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых изданиях, 9 статей в других изданиях, 2 тезисов – в рецензируемых изданиях, 3 тезисов – в материалах конференций.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета 64.1.004.01.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

В качестве **официальных оппонентов** предлагаются:

Исаева Гузель Шавхатовна – доктор медицинских наук (03.02.03 микробиология), Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заместитель директора по инновационному развитию;

Носова Елена Юрьевна – доктор медицинских наук (1.5.11 – микробиология (медицинские науки), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», отдел проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, ведущий научный сотрудник.

Заключение: комиссия Диссертационного совета 64.1.004.01 рекомендует диссертацию Петровой Людмилы Витальевны «Характеристика биологических свойств микобактерий, выделенных в Республике Марий Эл, оптимизация алгоритма их выявления» по специальности 1.5.11 – микробиология (медицинские науки) к защите.

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета 64.1.004.01.

Председатель:

Главный научный сотрудник,
Руководитель отдела медицинской биотехнологии
ФБУН МНИИЭМ им.Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора,
доктор биологических наук, доцент


 Е.А. Воропаева

Члены комиссии:

Главный научный сотрудник,
Руководитель микробиологического отдела
ФБУН МНИИЭМ им.Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук, профессор

 А.Ю. Миронов

Руководитель центра клинических исследований,
заведующий отделом клинической фармакологии
ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»,
доктор медицинских наук, профессор

 С.Д. Митрохин

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

 Ю.В. Несвижский