

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.004.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАНИЯ 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 29 февраля 2024 г., протокол №1.

О присуждении Петровой Людмиле Витальевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

**Диссертация** «Характеристика биологических свойств микобактерий, выделенных в Республике Марий Эл, оптимизация алгоритма их выявления» по специальности 1.5.11. – Микробиология принята к защите 26.12.2023г. протокол № 4 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 09.12.2020г. част. изм., приказ № 1040/нк от 13.10.2021г. част. изм.

**Соискатель** Петрова Людмила Витальевна, 1964 года рождения. В 1988 году окончила Горьковский медицинский институт им. С. М. Кирова, санитарно-гигиенический факультет, с присвоением квалификации врача-гигиениста-эпидемиолога, по специальности «Гигиена, санитария и эпидемиология».

В 2018 году в качестве соискателя была прикреплена к Федеральному государственному бюджетному научному учреждению «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Приказ № 98 от 27 июня 2018 года) для подготовки диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.11.– микробиология (медицинские науки). Справка об обучении № 418 выдана 18 ноября 2019 года Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Для завершения диссертационной работы, апробации, получения заключения организации была прикреплена соискателем по специальности 1.5.11 – микробиология в отдел микробиологии Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (приказ №86 от 12 марта 2022 года).

С 1993 года Петрова Л.В. работала врачом-бактериологом, а с 1995 года и по настоящее время работает в должности заведующей бактериологической лабораторией, врача-бактериолога в Государственном бюджетном учреждении Республики Марий Эл «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г.Йошкар-Ола.

Диссертация выполнена в отделе микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Работа выполнена в рамках тем НИР «Микробиологическая диагностика туберкулеза и инфекционный контроль в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений РФ», 2017-2018 гг. №0515-2016-0026, РК АААА-А16-116111150004-5; «Формирование лекарственной устойчивости микобактерий и соматических клеток к противотуберкулезным препаратам», 2019-2021гг., №0515-2019-0015, РК АААА-А16-116032560092-3, выполняемых в отделе микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

**Научный руководитель:** Смирнова Татьяна Геннадьевна – кандидат медицинских наук (03.00.07 – микробиология), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», отдел микробиологии, заведующий.

**Официальные оппоненты:** Исаева Гузель Шавхатовна – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), доцент, 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), 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.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (г.Москва) в своем положительном заключении, подписанном Свитич Оксаной Анатольевной, доктором медицинских наук, член–корреспондентом РАН, директором, в своем положительном заключении указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи –



получение новых знаний о популяции микобактерий, циркулирующих в Марий Эл, и повышение эффективности микробиологической диагностики туберкулеза и микобактериоза, – имеющей существенное значение для микробиологии туберкулеза.

Соискатель имеет 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. Общий объем работ составляет 204 страницы с авторским вкладом 162 страницы.

**Основные работы:** 1) Петрова, Л.В. Выявление нетуберкулёзных микобактерий в Республике Марий Эл / Л.В. Петрова, Е.И. Мельникова, Ю.А. Соловьев, Е.Е. Ларионова, Э.В. Севастьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96 (2). – С.41-46. 2) Петрова, Л.В. Анализ показателей лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза в Республике Марий Эл за 2007-2017 г.г. / Л.В. Петрова, Э.В. Севастьянова, А.Э. Эргешов // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 08 (163). – С. 79-82. 3) Петрова, Л.В. Влияние применения в диагностическом алгоритме метода ПЦР в реальном времени на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Л.В. Петрова, Э.В. Севастьянова, А.М. Васильева, Е.А. Куклина, Ю.А. Соловьев, Л.Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С.40-44. 4) Петрова, Л.В. Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов / И.В. Петров, Т.Х. Амирова, Л.В. Петрова, Ф.С. Петрова, Э.В. Севастьянова, Р.И. Валиев // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 3 (19). – С. 89-94. 5) Петрова, Л.В. Проблемы лабораторной диагностики и идентификации видов микобактерий / В.Х.Фазылов, И.В. Петров, Л.В. Петрова, Ф.С. Петрова, Т.Х. Амирова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3(38). – С. 118-126.

**На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва без замечаний от:** 1) к.м.н. Широковой И.Ю., доцента кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, заведующего бактериологической лабораторией, врача-бактериолога Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2) д.м.н. Ивановой М.К., заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 3) к.м.н. Багдасарян Т.Р., заведующей клиникой №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области; 4) к.м.н., Дюжик Е.С., главного врача, врача-бактериолога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Владимирской Области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», главного внештатного специалиста по медицинской микробиологии Министерства здравоохранения

Владимирской области.

В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования получены новые знания о биологических свойствах туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий, изучены особенности популяции микобактерий, циркулирующих на территории Республики Марий Эл.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении биологических свойств микроорганизмов и применении молекулярно-генетических методов для их характеристики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан региональный алгоритм выявления микобактерий. Предложено использование метода ПЦР в реальном времени в качестве скринингового для выявления микобактерий туберкулеза у пациентов лечебных учреждений нетуберкулезного профиля. Доказано, что в течение 20-летнего мониторинга отмечается рост уровня множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* среди всех контингентов больных туберкулезом в Республике Марий Эл. Получены региональные данные о мутациях, ассоциированных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам; установлено преобладание мутаций в 531 кодоне гена *rpoB* с заменой Ser-Leu; в 315 кодоне гена *katG* с заменой Ser-Thr1 и в 94 кодоне гена *gyrA* с заменой Asp-Gly соответственно. Доказано преобладание в регионе штаммов микобактерий туберкулеза генетического семейства Beijing, T с превалированием сполиготипа SIT53 генотипа T1 и семейства LAM 9. Введены новые представления о видовом разнообразии нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл. В порядке убывания выявлено доминирование штаммов *M.intracellulare*, *M.gordonae*, *M.avium*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана эпидемиологическая значимость выявленного значительного бациллярного ядра лиц с множественной лекарственной устойчивостью, позволяющего прогнозировать постепенное накопление в регионе штаммов *M. tuberculosis* с широким спектром резистентности. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс бактериологических, молекулярно-генетических, статистических методов. Изложены результаты выявления ДНК микобактерий туберкулеза методом ПЦР в реальном времени на поздних циклах амплификации, раскрыта их значимость для использования в практическом здравоохранении. Раскрыты данные о нозологиях у лиц, выделяющих нетуберкулезные микобактерии. Изучена структура лекарственной устойчивости наиболее часто встречающихся в регионе нетуберкулезных микобактерий. Проведена модернизация алгоритма использования бактериологических и молекулярно-генетических методов выявления микобактерий туберкулеза в республике.



Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений Республики Марий Эл предложения по совершенствованию выявления туберкулеза (Акт внедрения от 17 января 2022г., Информационное письмо Министерства Здравоохранения Республики Марий Эл руководителям медицинских организаций № 6580 от 10 июля 2023г.). Определены перспективы практического использования проведенных исследований для разработки комплекса дополнительных мер по предупреждению распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на территории республики, для выбора методов дообследования пациентов при подозрении на туберкулез. Создана региональная рабочая коллекция штаммов микобактерий, с целью дальнейшего изучения биологических свойств, а также тестирования вновь разрабатываемых лекарственных препаратов с антимикобактериальной активностью. Представлены данные, характеризующие популяцию микобактерий, циркулирующих на территории Марий Эл.

Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» (Акт внедрения от 18 ноября 2021г.), в учебный процесс отделения телемедицины и организации последипломного обучения ФГБНУ «ЦНИИТ», в цикл профессиональной переподготовки по специальности «Фтизиатрия» и «Пульмонология» по теме: «Клиника, диагностика и лечение туберкулеза в современных условиях», в цикл повышения квалификации (новые технологии) «Диагностика, лечение туберкулеза с МЛУ МБТ», цикл обучения на рабочем месте (новые технологии) «Микробиология туберкулеза» для врачей-фтизиатров, пульмонологов, врачей-бактериологов (Акт внедрения от 12.04.2022г.).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что объем фактического материала является достаточным: изучена медицинская документация 5479 пациентов, сравнительный анализ эффективности методов выявления микобактерий проведен на 14188 штаммах микобактерий туберкулеза, анализ тестов на лекарственную чувствительность выполнен для 4478 пациентов.

Теория исследования построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными изучению биологических свойств микобактерий, фенотипической и генотипической лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выявлению и распространенности нетуберкулезных микобактерий. Идея исследования базируется на анализе и обобщении имеющихся теоретических и экспериментальных данных по микобактериям. Используются современные микробиологические, молекулярные, биоинформатические и статистические методы. Используемые методы статистической обработки подобраны адекватно, исследования проведены на высоком научно-методическом уровне с использованием современного сертифицированного оборудования. Установлено, что полученные результаты исследований согласуются с большей частью использованных отечественных и зарубежных литературных данных и существенно дополняют их.

Личный вклад диссертанта состоит в том, что результаты культуральных и молекулярно-генетических исследований по выявлению микобактерий туберкулеза, их идентификации, тестированию на лекарственную чувствительность получены при его непосредственном участии. Также автором проведены исследования по определению принадлежности микобактерий туберкулеза к генотипу Beijing, идентификации нетуберкулезных микобактерий до вида. Соискателем обобщены, сгруппированы, проанализированы, статистически обработаны данные результатов исследований по всем разделам диссертации. Исследования по определению принадлежности микобактерий туберкулеза к генетическим семействам, не принадлежащим к Beijing, получены совместно с Андреевской С.Н., ведущим научным сотрудником отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Результаты тестирования нетуберкулезных микобактерий на лекарственную чувствительность получены совместно с Поповым С. А. на базе лаборатории клинической микробиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний" Минздрава РФ.

На заседании 29 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Петровой Людмиле Витальевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – Микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 12 докторов наук по специальности 1.5.11 – Микробиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 15, против – 1, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор



Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
01.03.2024 г.

Борисова Ольга Юрьевна