



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «ЦНИИТ»
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Эргешов А.Э.

2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г.Москва, Яузская аллея, д.2)

Диссертация Петровой Людмилы Витальевны «Характеристика биологических свойств микобактерий, выделенных в Республике Марий Эл, оптимизация алгоритма их выявления» выполнена в отделе микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 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.

В период подготовки диссертации соискатель Петрова Людмила Витальевна работала и работает по настоящее время в Государственном бюджетном учреждении Республики Марий Эл «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г.Йошкар-Ола в бактериологической лаборатории в должности заведующей, врача-бактериолога.

В 1988 году Петрова Людмила Витальевна окончила Горьковский медицинский институт им. С. М. Кирова, санитарно-гигиенический факультет, по специальности гигиена, санитария и эпидемиология.

Петрова Людмила Витальевна 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» сроком на три месяца, приказ № 86 от 12 марта 2022г .

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.

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

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Петровой Людмилы Витальевны на тему: «Характеристика биологических свойств микобактерий, выделенных в Республике Марий Эл, оптимизация алгоритма их выявления», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11–микробиология, является законченным научным исследованием, выполненным на современном уровне, с использованием современных методов лабораторной диагностики.

Целью работы являлось изучение биологических свойств циркулирующих в Республике Марий Эл микобактерий и оптимизация методов их выявления для повышения эффективности микробиологической диагностики туберкулеза и микобактериоза.

Результаты культуральных и молекулярно-генетических исследований по выявлению микобактерий туберкулеза, их идентификации, определению принадлежности микобактерий туберкулеза к генотипу Beijing, тестированию на лекарственную чувствительность, изложенные в диссертации, получены при непосредственном участии автора. Автором проведены исследования по идентификации нетуберкулезных микобактерий до вида. Петровой Л. В. обобщены, сгруппированы и проанализированы данные результатов исследований по всем разделам диссертации, а также проведена статистическая обработка полученных данных.

Исследования по определению принадлежности микобактерий туберкулеза к генетическим линиям, не принадлежащим к Beijing, получены совместно с к.м.н. Андреевской С. Н., ведущим научным сотрудником отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Результаты тестирования нетуберкулезных микобактерий на лекарственную чувствительность получены совместно с к.м.н. Поповым С. А. на базе лаборатории клинической микробиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний" Минздрава РФ. Получены новые знания о биологических свойствах и генетических характеристиках штаммов МБТ и НГМБ, циркулирующих на территории РМЭ.

Научная новизна проведенных исследований: впервые обобщены результаты многолетнего мониторинга лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза для разных категорий больных туберкулезом. Описан спектр мутаций в генах,

ответственных за устойчивость к изониазиду и рифампицину, и определена принадлежность изучаемых культур микобактерий туберкулеза к генетическому кластеру. Выявлены наиболее часто встречающиеся варианты мутаций и генотипов у штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных на территории Республики Марий Эл.

С использованием молекулярно-генетических методов исследования, изучено видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделяемых в республике, и определена лекарственная устойчивость наиболее часто выделяемых видов, установлены различия в доминировании видов нетуберкулезных микобактерий в Марий Эл по сравнению с другими регионами Российской Федерации. Проведен анализ случаев выделения нетуберкулезных микобактерий у больных с различными неспецифическими заболеваниями органов дыхания и у лиц с установленным диагнозом «туберкулез».

На большом объеме данных впервые проведена оценка результатов выявления ДНК микобактерий туберкулеза методом ПЦР в реальном времени на поздних циклах амплификации и выполнен анализ интерпретации полученных данных.

Оптимизирован региональный алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза и микобактериоза, предусматривающий использование как традиционных, так и современных быстрых методов исследования, в частности, скрининговое обследование кашляющих больных в учреждениях нетуберкулезного профиля.

Теоретическая значимость исследований: результаты исследования о распространенности и спектре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза свидетельствуют о сформировавшемся значительном бациллярном ядре лиц с широкой лекарственной устойчивостью в Республике Марий Эл, в основном за счет прочего контингента больных туберкулезом. Полученные данные о распространенности и структуре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, спектре мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью, распространенности генетических линий дают представление о характеристике свойств возбудителя и позволяют прогнозировать постепенное накопление в Марий Эл штаммов микобактерий туберкулеза с широким спектром резистентности, что в перспективе может неблагоприятно отразиться на эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Комплексный анализ эффективности применения микробиологических и молекулярно-генетического методов выявления микобактерий и определения лекарственной чувствительности в условиях Республики Марий Эл обосновывает необходимость широкого использования молекулярно-генетических тестов для пациентов медицинских учреждений нетуберкулезного профиля.

Полученные знания о больных, выделяющих нетуберкулезные микобактерии, и

структуре лекарственной устойчивости часто встречающихся нетуберкулезных микобактерий, выделенных в республике, могут быть использованы клиницистами при диагностике и лечении микобактериоза. Также клиницистами могут быть востребованы результаты исследования выявления ДНК микобактерий туберкулеза методом ПЦР в реальном времени на поздних циклах амплификации, свидетельствующие о высокой вероятности наличия туберкулеза, особенно у лиц с первоначально диагностированными неспецифическими заболеваниями.

На основании проведенных исследований в Республике Марий Эл с 2015 года внедрен и в дальнейшем усовершенствован с учетом роста показателя выявления нетуберкулезных микобактерий оптимальный алгоритм диагностики туберкулеза и микобактериоза микробиологическими методами исследования (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 «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в цикле профессиональной переподготовки по специальности «Фтизиатрия» и «Пульмонология» по теме: «Клиника, диагностика и лечение ТБ 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 12.04.2022).

Достоверность результатов основана на больших объемах проведенных исследований. Все методики по выявлению, идентификации, тестированию лекарственной устойчивости туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий проводились с соблюдением нормативных документов, принятых в Российской Федерации, и инструкций производителей тест-систем. Исследования проводились с использованием современного сертифицированного и поверенного оборудования. Результаты исследований обрабатывались с помощью статистических коэффициентов достоверности.

Основные результаты проведенных исследований были доложены и обсуждены на II, III, IV и V Российских конгрессах лабораторной медицины (2016 - 2019 гг.) и на заседаниях секции микробиологии и иммунологии туберкулеза Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2018 - 2019 гг.).

По данным проведенных исследований опубликовано 19 печатных работ, из них 12 в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК, 7 - в сборниках

материалов конференций и в других изданиях. Диссертационная работа изложена на 178 листах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 8 рисунками.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Севастьянова, Э. В. Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Республике Марий Эл / Э. В. Севастьянова, Л. В. Петрова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 9. – С. 13-16.
2. Разработка критериев оценки качества и эффективности микробиологических исследований в учреждениях противотуберкулезной службы и общей лечебной сети / Э. В. Севастьянова, О. А. Иртуганова, Л. В. Петрова, В. И. Голышевская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 3. – С. 55-60.
3. Петрова, Л. В. Оценка эффективности микроскопического выявления туберкулеза в Республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова // «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации»: Материалы I Конгресса Национальной Ассоциации фтизиатров. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 203-204.
4. Петрова, Л. В. Выделение нетуберкулезных микобактерий у больных разных категорий / Л. В. Петрова, Т. М. Родионова, В. А. Пузанов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Том 61. – № 9 – С. 635.
5. Comparative Characteristic of Cases of Mycobacteriosis and Tuberculosis among HIV-Infected Patients / I. V. Petrov, M. O. Novikova, A. A. Almukhametov, L. V. Petrova, F. S. Petrova // Helix. – 2017. – Vol. 8(1). – Pp. 2988-2991.
6. 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. – Том 96. – № 2. – С. 41-46.
7. Петрова, Л. В. Мониторинг распространения лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза в Республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова // Актуальные проблемы туберкулеза: материалы VII межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием. – Тверь, 2018. – С. 73-78.
8. 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.
9. Петрова, Л. В. Оценка эффективности различных методов выявления микобактерий туберкулеза в Республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова // Материалы IV Российского конгресса лабораторной медицины / Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7, №3, Д50. – С. 29-30.
10. 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.
11. Куклина, Е. А. Эффективность использования отечественной технологии ПЦР в реальном времени для диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике Марий Эл / Е. А. Куклина, Л. В. Петрова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S1. – С. 68-69.
12. Микобактериоз среди иммунокомпрометированных пациентов (на примере ВИЧ-инфекции) / И. В. Петров, Т. Х. Амирова, Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова, Ф. С. Петрова, С. И. Рассказова // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 329-330.
13. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в Республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова, Е. Е. Ларионова, И. В. Петров, Л. Н. Черноусова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S2. – С. 58-60.
14. 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.
15. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду, у штаммов M. Tuberculosis линии beijing, выделенных в республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № S2. – С. 78-79.
16. Микобактериоз: обзор доказанных клинических проявлений у человека / Ф. С. Петрова, И. В. Петров, Т. Х. Амирова, Л. В. Петрова // Вестник Авиценны (Паеми Сино). – 2020.– №3(22). – С.484-490.
17. 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.
18. Эффективность различных методов выявления микобактерий в Республике Марий Эл / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – № 2. – С. 41-48.
19. Оценка достоверности положительных результатов диагностики туберкулеза, полученных методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на поздних циклах амплификации / Л. В. Петрова, Э. В. Севастьянова, Т. Г. Смирнова, Л. Н. Черноусова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2022. – №1. – С.29-35.

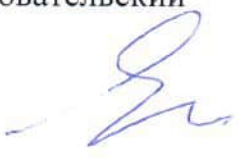
Диссертация Петровой Людмилы Витальевны «Характеристика биологических свойств микобактерий, выделенных в Республике Марий Эл, оптимизация алгоритма их выявления» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 – микробиология (медицинские науки).

Заключение принято на совместном заседании отделов микробиологии, иммунологии, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Присутствовало на заседании 17 человек. Результаты голосования: «за» - 17 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол №1 от 17 мая 2022г.

Председатель:

доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела микробиологии
Федерального бюджетного научного учреждения
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»

 Черноусова Лариса Николаевна

Секретарь:

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии
Федерального бюджетного научного учреждения
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»

 Ларионова Елена Евгеньевна

Подписи Черноусовой Ларисы Николаевны, Ларионовой Елены Евгеньевны удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Центральный
научно-исследовательский институт туберкулеза»
кандидат психологических наук

 Золотова Наталья Владимировна