

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 КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 10 июня 2021 г. № 5.

О присуждении Ягодиной Елене Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

**Диссертация** «Взаимосвязи герпесвирусной и бактериальной инфекции при хроническом пародонтите и оптимизация лабораторной диагностики» по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология принята к защите 09.04.2021г. протокол № 2 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.

**Соискатель** Ягодина Елена Александровна, 1979 года рождения. В 2006 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, лечебный факультет по специальности «Лечебное дело».

С 2007 по 2015 год проходила обучение в аспирантуре по специальности «Микробиология» при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Продолжение выполнение диссертации было в качестве соискателя кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации работала в должности старшего лаборанта, затем старшего преподавателя; в настоящее время - в должности старшего преподавателя кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

Диссертация выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения



Российской Федерации.

**Научный руководитель:** Царев Виктор Николаевич – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, заведующий кафедрой.

Николаева Елена Николаевна – доктор медицинских наук (14.00.36 – аллергология и иммунология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский медико-стоматологический институт, лаборатория молекулярно-биологических исследований, главный научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

Червинец Вячеслав Михайлович – доктор медицинских наук (03.00.07 – 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; Марданлы Сейфаддин Гашим оглы - доктор медицинских наук (14.02.02 – эпидемиология; 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика), доцент, Государственное образовательное учреждение высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет» Министерства образования Московской области, кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин микробиологии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Российской академии наук (г. Москва) в своем положительном заключении, подписанном академиком РАН, д.б.н., профессором Зверевым Виталием Васильевичем, научным руководителем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Российской академии наук, указала, что диссертация является самостоятельным законченным научным исследованием, в котором на основании выполненных исследований содержится решение актуальной задачи – совершенствование лабораторной диагностики герпесвирусной и бактериальной инфекции при воспалительных заболеваниях пародонта, что имеет большое научное и практическое значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

**Соискатель имеет** 22 работы, опубликованные по теме диссертации, из них 11 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 3 тезисов - в рецензируемых журналах, 5 публикаций - в других изданиях, 3 публикации - в материалах конференций, общим объемом 98 страниц и авторским вкладом – 67 страниц. Наиболее значимые работы:

1) Царёв, В.Н., Значение специфической анаэробной флоры в развитии заболеваний пародонта у ВИЧ-инфицированных пациентов и молекулярные методы диагностики / В.Н. Царёв, Е.А. Ягодина, Ю.А. Трефилова, Е.В. Ипполитов // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 134–139; 2) Царев, В.Н., Молекулярные методы диагностики гингивита и пародонтита у ВИЧ-



инфицированных пациентов / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Е.А. Ягодина, Ю.А. Трефилова, Е.В. Ипполитов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 54 – 59; 3) Ягодина, Е.А. Молекулярные маркеры этиологических агентов герпесвирусной инфекции и обоснование противовирусной терапии при обострении хронического пародонтита / Е.А. Ягодина // Российская стоматология. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 64 – 65; 4) Царев, В.Н., Герпес- и папилломавирусы как компоненты микробиома слизистой оболочки полости рта и пародонта / В.Н. Царев, И.М. Макеева, Е.А. Ягодина, Н.В. Сударикова, Т.В. Царёва, Е.Н. Николаева, Е.М. Фомичёва // Форум стоматологии / DentalForum. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 46 – 49; 5) Царев, В.Н., Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита / В.Н. Царев, Е.А. Ягодина, Т.В. Царева, Е.Н. Николаева // Пародонтология. – 2020. – Т. 25. – № 2. – С. 84-89.

**На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва без замечаний от:** 1) д.м.н., профессора Евстропова А.Н., проректора по учебной работе, заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 2) д.м.н., профессора Ильина В.К., заведующего лабораторией микробной экологии человека ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института медико-биологических проблем РАН; 3) д.м.н., профессора Кафарской Л.И., заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ; 4) д.м.н., профессора Харсеевой Г.Г., заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии №2 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" МЗ РФ. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования установлен состав специфической микробиоты в области зубодесневой борозды и пародонтального кармана, определена диагностическая ценность серологических лабораторных маркеров формы герпесвирусной инфекции, определены критерии осложненного характера течения воспалительных процессов в тканях пародонта, предложен новый способ диагностики воспалительных заболеваний пародонта, основанный на сочетанном применении ПЦР и иммуноферментного исследования сывороточных маркеров герпесвирусной инфекции.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении значимых для здоровья человека микроорганизмов и способов их идентификации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны и доказаны статистически значимые взаимосвязи между отдельными компонентами вирусно-бактериального консорциума, а также корреляции с клинической характеристикой воспалительного процесса в пародонте, что позволило подтвердить и уточнить роль конкретных представителей микробиоты полости рта в развитии деструктивных процессов в тканях пародонтального комплекса. Предложены алгоритмы рациональной иммунодиагностики и определены направления комплексной терапии, включающей санацию хронических очагов инфекции, иммунокорректирующую терапию в сочетании с противовирусной терапией. Доказано, что при оценке диагностических серологических и молекулярных показателей, относительная частота выявления активной репликации моно- и микстинфекций, вызванных герпесвирусами, значительно выше, чем при использовании только вирусной ДНК, что следует учитывать при диагностике и выборе способа лечения воспалительных заболеваний полости рта. Введены новые представления о вирусно-бактериальном консорциуме, формирующемся с участием герпесвирусов и пародонтопатогенных бактерий I и II типов.



Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана возможность расширения представлений об общей инфицированности пациентов представителями семейства *Herpesviridae* и установлен спектр специфических антител к вирусам HSV1,2, CMV и EBV в качестве дифференциально-диагностических критериев литической и латентной формы инфекции. Применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы микробиологического и молекулярно-биологического исследований, включая применение мультиплексной полимеразной цепной реакции и твердофазного иммуноферментного анализа. Изложены положения, факты и аргументы, подтверждающие, что клинически выраженные воспалительные процессы в тканях пародонта и деструкция альвеолярной кости челюстей коррелируют с продуктивной формой герпесвирусной инфекции. Раскрыты новые подходы, позволившие более точно определить вклад активной репликации или латентной персистенции герпесвирусов в развитие воспалительных процессов в области зубодесневой борозды у людей больных гингивитом и хроническим пародонтитом разных степеней тяжести. Изучены определяющие взаимосвязи представителей семейства *Herpesviridae* с определёнными видами пародонтопатогенных бактерий I и II порядка, ответственными за развитие хронического воспалительного процесса в пародонте и деструкцию альвеолярной кости челюстей. Проведена модернизация алгоритмов микробиологической и иммунологической диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта за счёт сочетанного применения методов лабораторной диагностики и выявления молекулярных маркеров наиболее вирулентных видов патогенов (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia*), вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1,2, CMV и EBV) в биопленках зубодесневой борозды с помощью ПЦР и серологических маркеров литических и латентных форм герпесвирусной инфекции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что они внедрены в работу Клинического центра стоматологии «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова» Минздрава Российской Федерации, Научно-исследовательского медико-стоматологического института (НИМСИ) и в учебно-образовательный процесс кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и ряда стоматологических кафедр Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава Российской Федерации (акт внедрения № 8 от 15.12.2020 г.), (акт внедрения № 3 от 28.01.2021 г.). Определены наиболее значимые диагностические критерии осложненного характера течения воспалительных процессов в области зубодесневой борозды на основании серологических и молекулярно-генетических маркеров литической формы герпесвирусной инфекции. Создан новый способ диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта на основе определения ДНК пародонтопатогенных бактерий и формы сопутствующей герпесвирусной инфекции, в том числе, осложняющей течение основного заболевания. Представлены рекомендации по повышению эффективности лабораторной диагностики и улучшения качества стоматологической помощи пациентам с воспалительными заболеваниями тканей пародонта на основе использования современных диагностических, прогностических и интерпретационных подходов, основанных на результатах иммунологической и молекулярно-генетической диагностики.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что для экспериментальных работ объем фактического материала является достаточным, методы статистической обработки подобраны



адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов и использованием сертифицированного оборудования. В ходе выполнения диссертационной работы проведено исследование 927 образцов материала для выявления ДНК и последующей мультипраймерной ПЦР с диагностическими наборами пародонтопатогенных бактерий и герпесвирусов, 927 проб венозной крови пациентов для определения иммуноглобулинов. Теория исследования построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными изучению данной тематики. Идея базируется на отечественных и мировых данных в области изучения вирусно-бактериального консорциума. Использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по данной проблеме. Установлено, что большинство результатов исследования согласуется с результатами других авторов, представленными в независимых источниках. Используются параметрические и непараметрические методы обработки результатов исследования, корреляционный анализ результатов, специализированные компьютерные программы и международные базы данных, что свидетельствует о всестороннем и качественном анализе материала.

Личное участие автора заключалось в анализе научной литературы, планировании исследований, анкетировании пациентов, определении их соответствия критериям включения/исключения, взятии материалов для микробиологического, иммуноферментного и молекулярно-биологического исследования. Выявление герпесвирусной инфекции у пациентов на основании данных анамнеза, результатов объективных и лабораторных исследований проводилось диссертантом совместно со старшим научным сотрудником лаборатории молекулярно-биологических исследований Е.М. Фомичёвой. Набор и формирование групп пациентов проводили с участием лечащих врачей стоматологических поликлиник г. Москвы и Центра клинической стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова: Ахмедова Г.Д., Башилова Л.И., Бычкова А.И., Волковой И.М., Журули Н.Г., Елизовой Л.А., под руководством д.м.н., профессора В.Г. Атрушкевич и академика РАН, д.м.н., профессора О.О. Янушевича. Автор лично выполняла все виды микробиологических, молекулярно-биологических, иммунологических экспериментов, проводила анализ полученных результатов и статистическую обработку данных. Участвовала в подготовке материалов для публикаций, патентно-информационных исследованиях по теме диссертации, готовила и выполняла устные и постерные доклады на конференциях.

На заседании 10 июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Ягодиной Елене Александровне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 12 докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета и введенных на разовую защиту 3 докторов наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, проголосовали: за – 20, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

11.06.2021



Афанасьев Станислав Степанович

Борисова Ольга Юрьевна