

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 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 ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело _____

решение диссертационного совета от 10 апреля 2025 г., протокол №2.

О присуждении Отдушкиной Ларисе Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Биологические свойства энтерококков в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом легких» по специальности 1.5.11. Микробиология принята к защите 06.02.2025г. протокол № 1 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 № 1040/нк от 13.10.2021г. част. изм., приказ №214/нк от 12.03.2024г. част.изм.

Соискатель Отдушкина Лариса Юрьевна, 1984 года рождения. В 2007 году окончила медико-профилактический факультет Кемеровской государственной медицинской академии, по специальности «Медико-профилактическое дело» (диплом ВСА 0434934, регистрационный номер 4079 от 15 июня 2007 года).

В 2021 году в качестве соискателя была прикреплена к федеральному государственному бюджетному образовательному учреждению высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для подготовки диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки) (выписка из протокола №5 заседания Ученого Совета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России от 28.01.2021)

Справка об обучении № 27 выдана 11 октября 2021 года федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2011 года и по настоящий момент Отдушкина Л. Ю. работает в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время в должности старшего преподавателя кафедры микробиологии и вирусологии.

Диссертация выполнена на кафедре микробиологии и вирусологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Захарова Юлия Викторовна – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра микробиологии и вирусологии; профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Лазарева Анна Валерьевна - доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии лабораторного отдела НИИ педиатрии, главный научный сотрудник;

Подопригора Ирина Викторовна - кандидат медицинских наук (03.00.07 – микробиология), доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра микробиологии им. В. С. Киктенко медицинского института, заведующий кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном Туйгуновым Марселем Маратовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедры микробиологии, вирусологии, указано, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – определена роль энтерококков в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом легких, что повысило эффективность коррекции микробиологических нарушений при противотуберкулезной терапии.

Соискатель имеет 15 печатных работ, в том числе 9 публикаций в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, 5 - тезисы конференций, 1 - методические рекомендации. Общий объем работ составляет 118 страниц с авторским вкладом 82 страницы.

Основные работы: 1) Захарова, Ю. В. Исследование *in vitro* механизмов взаимодействия грибов *Candida albicans* с *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из кишечного микробиома ВИЧ-инфицированных пациентов / Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина, А. А. Марковская, Ю. В. Несвижский, С. С. Афанасьев, Л.А. Леванова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. - № 4 (99). – С. 420-427. 2) Холодов, А. А. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии / А. А. Холодов, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина, Н. М. Галайда, Т. В. Пьянзова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2022. - № 1. – С. 79-86. 3) Отдушкина, Л. Ю. Микробиологическая оценка результатов пробиотикотерапии у пациентов с туберкулезом легких / Л. Ю. Отдушкина, Ю. В.

Захарова, А. А. Холодов, Т. В. Пьянзова // Инфекция и иммунитет. – 2023. - № 3 (13). – С. 517-525. 4) Отдушкина, Л. Ю. Особенности кишечной микробиоты у впервые выявленных больных туберкулезом лёгких с ВИЧ-инфекцией / Л. Ю. Отдушкина, А. Ю. Миронов, А. А. Марковская, Е. В. Самоделкина, Ю. В. Захарова, С. С. Афанасьев, Л. А. Леванова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. - № 70 (1). – С. 52-58.

На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва без замечаний от: 1) д.м.н. Катаевой Л.В., главного научного сотрудника Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2) д.м.н., профессора Чайниковой И.Н., ведущего научного сотрудника лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук; 3) д.м.н., профессора Евстропова А.Н., заведующего кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 4) к.м.н., доцента Коноплевой В.И., доцента кафедры микробиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования получены данные о роли энтерококков при микрoэкологических нарушениях, ассоциированных с противотуберкулезной терапией, что позволило усовершенствовать коррекцию микробиоты.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении биологических свойств микроорганизмов при инфекционных и симбиотических процессах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан новый подход к оценке роли энтерококков при микрoэкологических нарушениях у пациентов с туберкулезом легких, основанный на оценке трофических и метаболомных взаимодействий с кишечными микросимбионтами. **Предложено использовать в качестве критериев** эффективности коррекции микробиома у пациентов с туберкулезом легких данные по содержанию у энтерококков жирных кислот, элементов и активности продукции лактата. **Доказано**, что энтерококки у больных туберкулезом являются постоянной кишечной микробиотой с высокими адаптационными возможностями, сохранившие положительные симбиотические связи с макроорганизмом. **Введены** в практику рекомендации по комплексной оценке функциональных свойств энтерококков в кишечном микробиоме, рекомендации по предупреждению развития клинически выраженного гастроинтестинального синдрома у пациентов с туберкулезом легких, ассоциированного с приемом противотуберкулезных препаратов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на примере энтерококков доказана взаимосвязь химического состава бактериальных клеток с активностью катаболизма углеводов. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс физико-химических методов исследования (ВЭЖХ, ГХ-МС, ТСХ, АЭС-ИСП), позволивших получить данные об особенностях взаимодействий энтерококков с некоторыми кишечными микросимбионтами, изучить содержание и активность продуцируемых энтерококками экзометаболитов. Изложены данные о межвидовых трофических взаимодействиях энтерококков, метаболических связях с бифидобактериями, непрямом антагонизме к грибам *Candida albicans* у пациентов с туберкулезом легких. Раскрыты общие закономерности изменения кишечной микробиоты при противотуберкулезной терапии и характер взаимосвязей энтерококков с макроорганизмом при декомпенсированных микрoэкологических нарушениях. Изучена клиническая и микробиологическая эффективность курса коррекции нарушений микробиоты на фоне проводимой противотуберкулезной терапии; популяционные и структурно-функциональные характеристики энтерококков при комбинированной схеме лечения пациентов (противотуберкулезные средства и синбиотик). Проведена модернизация существующих подходов в оценке эффективности коррекции микрoэкологических нарушений у пациентов при этиотропной терапии туберкулеза легких.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены: методические рекомендации «Комплексная оценка функциональных свойств энтерококков в кишечном микробиоме», (утвержденные 16.11.2021 г. Министром здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса) внедрены в работу Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской Академии наук «Институт экологии человека» (акт внедрения от 15.05.2023); предложения по предупреждению развития гастроинтестинального синдрома у пациентов с туберкулезом легких и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, внедрены в работу ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой» (акт внедрения от 03.06.2024). **Определены** перспективы практического использования данных о биологических свойствах и антигрибковой активности экзометаболитов энтерококков для разработки пробиотических препаратов, корректирующих нарушения микробиоты, ассоциированных с противотуберкулезной терапией. **Создана** рабочая коллекция энтерококков, полученная от пациентов с туберкулезом легких, позволяющая осуществлять дальнейшие фундаментальные и прикладные исследования микробиома при инфекционных заболеваниях для повышения эффективности терапии антимикробными препаратами. **Представлены** предложения по использованию данных о биологических свойствах энтерококков и их метаболической активности для формирования подходов в коррекции нарушений, снижающих осложнения противотуберкулезной терапии. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России при изучении дисциплины «Микробиология, вирусология» по направлениям подготовки «Медико-профилактическое дело», «Лечебное дело», «Педиатрия» (акт внедрения от 06.06.2023 г.).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что объем полученных экспериментальных данных является достаточным, методы статистической обработки

подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. **Теория исследования** построена на известных достижениях в области микробиома человека и согласуется с опубликованными экспериментальными данными о влиянии состояния микробиоты на течение, исходы заболеваний. **Идея базируется** на анализе и обобщении передового опыта по разработке подходов в оценке и коррекции нарушений микробиоты, повышающих эффективность лечения антимикробными препаратами. **Использовано** сравнение литературных данных с авторскими данными, полученными в ходе выполнения исследования по оценке роли энтерококков в кишечном микробиоценозе при противотуберкулезной терапии. **Установлено**, что большинство результатов исследования согласуется с результатами других авторов и значительно дополняют их. **Использованы** микробиологические и физико-химические методы исследования, результаты обоснованы с позиций доказательной медицины.

Личный вклад соискателя состоит в проведении обзора литературных данных, разработке дизайна научного исследования, формулировке цели и задач. Автором лично проведен весь объем бактериологических исследований кишечного микробиома, биологических свойств микроорганизмов и межмикробных взаимодействий, с последующим анализом, интерпретацией данных. Физико-химические исследования (ГХ-МС, ВЭЖХ, ТСХ, АЭС-ИСП) осуществлялись совместно с заведующим лабораторией «Физико-химических исследований фармакологически активных и природных соединений», к.ф.н., доцентом Сухих А.С. Подбор пациентов, организация терапии бактериальным препаратом проведены с участием ассистента кафедры фтизиатрии Холодова А. А. Автором самостоятельно выполнен статистический анализ полученных результатов и формулировка выводов при написании диссертационной работы.

На заседании 10 апреля 2025 года диссертационный совет принял решение

- за оценку роли энтерококков в кишечном микробиоме у пациентов с туберкулезом легких и формирования фундаментальной основы для разработки способов снижения побочных явлений противотуберкулезной терапии за счет коррекции микрoэкологических нарушений, а также предложений по оценке результатов коррекции микробиома у пациентов с туберкулезом легких, имеющих существенное значение для развития страны в области повышения эффективности противотуберкулезного лечения присудить Отдушкиной Ларисе Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1. Микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 1.5.11. Микробиология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Зам.председателя диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

11.04.2025 г.



Афанасьев Афанасьев Станислав Степанович

Борисова Борисова Ольга Юрьевна