

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 11 декабря 2025 г., протокол № 8.

О присуждении Лихачеву Ивану Владимировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Разработка тест-системы для определения минимальной подавляющей концентрации антибиотиков методом градиентной диффузии» по специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки) принята к защите 09.10.2025 г. протокол № 8 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 13.10.2021 г. част. изм., приказ № 214/нк от 12.03.2024 г. част. изм., приказ № 894 от 25.09.2025 г. част. изм.

Соискатель Лихачев Иван Владимирович, 1990 года рождения. В 2013 г. окончил медико-профилактический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «медико-профилактическое дело» (диплом ОКС № 06192, регистрационный номер 53376 от 27 июня 2013 г.).

В период с 2013 по 2017 гг. Лихачев И.В. проходил обучение в очной аспирантуре по специальности 03.02.03 – микробиология при Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (справка о периоде обучения № 01-2017-ас от 31 августа 2017 г.).

С 07.04.2017 г. по настоящее время Лихачев И.В. работает младшим научным сотрудником лаборатории биопрепаратов Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Для завершения диссертационной работы, апробации, получения заключения организации Лихачев И.В. был прикреплен соискателем по специальности 1.5.11. – микробиология в лабораторию кишечных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, приказ № 049/1 от 16.05.2024 г.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 61/1 выдана 14.02.2025 г. Федеральным бюджетным учреждением науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Диссертация «Разработка тест-системы для определения минимальной подавляющей концентрации антибиотиков методом градиентной диффузии», по специальности: 1.5.11. – микробиология (медицинские науки) выполнена в лаборатории биопрепаратов Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель: Кафтырева Лидия Алексеевна – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), старший научный сотрудник, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, отдел микробиологии, заведующая, группа эпидемиологии брюшного тифа, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Тец Виктор Вениаминович – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии имени академика Д.К. Заболотного, заведующий;

Царев Виктор Николаевич – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, заведующий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Харсеевой Галиной Георгиевной, доктором медицинских наук, профессором, кафедра микробиологии и вирусологии № 2, заведующий, указала, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научно-практической задачи – разработки диагностических тест-полосок с антимикробными препаратами (Е-тестов), предназначенных для определения минимальной подавляющей концентрации методом градиентной диффузии; данное медицинское изделие отличается широким спектром применения и высокой востребованностью как в клинической лабораторной практике, так и в области исследований антибиотикорезистентности.

Сопоскатель имеет по теме диссертации 9 научных работ, в том числе 4 статьи – в рецензируемых изданиях, 4 тезиса в материалах международных и всероссийских научно-практических конференций, 1 патент на изобретение РФ. Общий объем работ составляет 52 страницы с авторским вкладом 31 страница. В опубликованных работах описана апробация разработанных Е-тестов на эталонных и клинических изолятах, а также проверка возможности их использования для определения эффективности комбинированного воздействия антимикробных препаратов.

Наиболее значимые работы: 1) Егорова, С.А. Устойчивость к антимикробным препаратам и клинически значимые механизмы резистентности штаммов *Salmonella*, выделенных в 2014-2018 гг., в Санкт-Петербурге, Россия / С.А. Егорова, Л.А. Кафтырева, Л.В. Сужаева, А.В. Забровская, Е.В. Войтенкова, З.Н. Матвеева, Ю.В. Останкова, **И.В. Лихачев**, Н.В. Сатосова, Р.В. Кицбабашвили, Е.В. Смирнова, Л.И. Семченкова, Т.Е. Быстрая, С.Е. Сокольник, Н.П. Уткина, Л.Ю. Сихандо // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 10, № 64. – С. 620-626; 2) **Лихачев, И.В.** Апробация отечественных тест-полосок, предназначенных для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам методом градиентной диффузии (E-ТЕСТ) / И.В. Лихачев, Л.А. Краева, А.А. Самойлова, Е.В. Рогачева, Л.А. Кафтырева, С.А. Егорова, Н.В. Михайлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 9. – С. 557-561; 3) Самойлова, А.А. Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикочувствительности микроорганизмов методом серийных микроразведений / А.А. Самойлова, Л.А. Краева, **И.В. Лихачев**, Е.В. Рогачева, В.Н. Вербов, Н.В. Михайлов, Е.В. Зуева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 231-236; 4) **Лихачев, И.В.** Разработка Е-тестов для выявления потенцирующего эффекта антимикробных соединений в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* / И.В. Лихачев, Л.А. Кафтырева, А.А. Самойлова, Л.А. Краева, Н.В. Михайлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 98-103.

На диссертацию и автореферат поступило 7 положительных отзывов без замечаний от: 1) д.м.н., доцента Богачевой Натальи Викторовны, профессора кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России; 2) к.б.н. Симаковой Дианы Игоревны, ведущего научного сотрудника, и.о. заведующего лабораторией диагностических препаратов ФКУЗ «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора; 3) д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Припутневич Татьяны Валерьевны, главного внештатного специалиста по медицинской микробиологии Минздрава России, директора института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 4) к.м.н. Сухоруковой Марины Витальевны, заведующего лабораторией микробиологии и антибактериальной терапии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 5) д.м.н., профессора Мадонova Павла Геннадьевича, главного внештатного клинического фармаколога Минздрава НСО, заведующего кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 6) д.м.н., академика РАН Тутельяна Алексея Викторовича, заведующего лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 7) д.м.н. Алешукиной Анны Валентиновны, главного научного сотрудника лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования выполнена разработка методики изготовления тест-полосок для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам методом

градиентной диффузии (Е-тестов).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации и большим опытом работы в изучении вопросов антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана методика изготовления тест-полосок для определения минимальной подавляющей концентрации антимикробных препаратов методом градиентной диффузии (Е-тестов). Впервые предложено для нанесения растворов антимикробных препаратов использование спроектированной автором лабораторной установки, представляющей из себя 16-канальную шприцевую помпу с роликовой подачей. На основании сравнительного анализа характеристик впитывающих и невпитывающих листовых материалов в качестве подложки тест-полосок Е-теста предложено использовать фильтровальную бумагу марки ЛФБ-160. Доказано, что изготовленные по разработанной методике Е-тесты по своим функциональным характеристикам (воспроизводимость, точность и согласование результатов) отвечают требованиям руководящих документов (EUCAST 14.0, CLSI M100-ED34, ГОСТ Р ISO 20776-2-2010). Введены новые представления о необходимости количественного определения чувствительности к антимикробным препаратам групп пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов, хинолонов и фторхинолонов, аминогликозидов, амфениколов, тетрациклинов и нитрофуранов для штаммов *E. coli*, *Salmonella* spp. и *Klebsiella* spp.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основе анализа распространенности категории «чувствительный при увеличенной экспозиции антимикробного препарата» и зоны технической неопределенности среди штаммов *E. coli*, *Salmonella* spp. и *Klebsiella* spp. по отношению к 13 антимикробным препаратам 7 фармакологических групп доказано, что наиболее часто для данных микроорганизмов требуется количественное определение чувствительности к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефалоспорином (цефотаксим, цефтазидим, цефепим), ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу, аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин, амикацин) и нитрофурантоину. Изложены результаты исследования изготовленных по разработанной методике тест-полосок на эталонных штаммах и клинических изолятах. Раскрыты преимущества и недостатки использования в качестве материала подложки для изготовления Е-тестов впитывающих и невпитывающих материалов (фильтровальные бумага ЛФБ-160 и картон КФБ-270, мембраны, полимерные пленки). Изучен синергетический эффект комбинаций азидотимидина и байкалина с антимикробными препаратами (гентамицин, цефотаксим, ципрофлоксацин) в отношении штаммов *K. pneumoniae* методом кросс-теста, что позволяет расширить возможности антибиотикотерапии в отношении резистентных изолятов. Для комбинации азидотимидина с гентамицином выявлен синергетический эффект, для комбинации азидотимидина с ципрофлоксацином и байкалина с цефотаксимом – аддитивный эффект. Результаты исследования воздействия антимикробных препаратов методом кросс-теста дают возможность рассматривать результаты работы в качестве основы развития нового перспективного направления – создания тест-систем для оценки комбинированного применения антимикробных препаратов. Проведена модернизация подходов к изучению комбинированного воздействия антимикробных препаратов и веществ, не обладающих выраженным антимикробным эффектом, заключающаяся в изготовлении Е-тестов с препаратами-потенциальными синергистами антибиотиков.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанные тест-полоски внедрены для количественного определения чувствительности клинических штаммов бактерий к антимикробным препаратам в работу ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (акт внедрения от 08.11.2024 г.), ГБУ «Республиканский клинический центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИД» (акт внедрения от 13.11.2024 г.) и ФГБОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (акт внедрения от 27.11.2024 г.). Используемые в исследовании подходы и разработанные протоколы оценки функциональных характеристик тест-системы применимы в качестве основы программы для клинических испытаний данного медицинского изделия при регистрации в системе Росздравнадзора. **Определены** основные параметры для листовых материалов, позволяющие применять их в качестве подложек для изготовления Е-тестов. **Создана** формула расчета концентрации наносимых на подложку тест-полосок Е-теста растворов антимикробных препаратов, учитывающая концентрацию антимикробных препаратов, которую необходимо достичь в непосредственной близости от тест-полоски, геометрические характеристики подложки и объем раствора, приходящийся на участок полоски с одной концентрацией. **Предоставлены** результаты параллельного исследования изготовленных Е-тестов и коммерческих полосок зарубежного производства.

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 эволюционном принципе естественного отбора резистентных штаммов, предполагающем рост числа устойчивых изолятов под давлением применяемых антимикробных препаратов. Борьба с резистентностью требует постоянного исследования чувствительности к антимикробным препаратам, в том числе, с определением значения минимальной подавляющей концентрации. **Идея базируется** на необходимости создания методики производства Е-тестов, позволяющих получить значение минимальной подавляющей концентрации. **Установлено,** что для достижения поставленной цели и решения задач в диссертационной работе **использованы** соответствующие микробиологические методы исследования (диско-диффузионный, градиентной диффузии, серийных разведений, кросс-теста), полученные результаты обоснованы корректным применением статистических методов, для проектирования лабораторной установки применён метод твердотельного моделирования.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, разработаны необходимые для исследования методологические подходы, организованы и выполнены все разделы диссертационной работы. Автором проведен анализ данных научного и справочного характера, разработаны методики расчета концентраций антимикробных препаратов, наносимых на тест-полоски, спланированы и выполнены микробиологические эксперименты, работы по проектированию и изготовлению лабораторной установки, анализ и статистическая обработка полученных результатов, сформированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего исследования. Изучение чувствительности изолятов энтеробактерий диско-диффузионным методом выполнено на базе лаборатории кишечных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»

Роспотребнадзора (заведующая лабораторией – д.м.н., ведущий научный сотрудник Макарова М.А.); изучение чувствительности клинических изолятов группы ESKAPE – на базе лаборатории медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора (заведующая лабораторией – д.м.н., ведущий научный сотрудник Краева Л.А.); разработка методики изготовления тест-полосок и апробация изготовленных изделий на эталонных штаммах – на базе лаборатории биопрепаратов отдела новых технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора (заведующий отделом – к.х.н. Вербов В.Н.).

На заседании 11 декабря 2025 года диссертационный совет принял решение:

– за разработку методики изготовления тест-полосок для определения минимальной подавляющей концентрации методом градиентной диффузии (Е-тестов) присудить Лихачеву Ивану Владимировичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – 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 21 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 16, против – 1, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Афанасьев Станислав Степанович

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук
12.12.2025 г.

Пименова Алена Сергеевна