

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 350.002.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЧЕЛОВЕКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30.09.2016 г. №10

о присуждении Вороной Наталье Александровне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Недифтерийные коринебактерии: биологические свойства и роль в развитии инфекционных процессов у человека» по специальности 03.02.03 – микробиология принята к защите 25.07.2016 г., протокол № 8 диссертационным советом Д 350.002.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, 142279, Московская обл., Серпуховский р-н, Оболенск, приказ о создании №714/нк от 02.11.2012 г.

Соискатель Воронина Наталья Александровна 1977 года рождения. В 2003 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный университет» Министерства образования и науки по специальности «биология». В 2015 г. окончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, работает ассистентом кафедры микробиологии и вирусологии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре микробиологии и вирусологии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Харсеева Галина Георгиевна, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии №2, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

Афанасьев Станислав Степанович, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, заместитель директора по биотехнологии;

Краева Людмила Александровна, доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, заведующая лабораторией медицинской бактериологии, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Костюковой Натальей Николаевной, Заслуженным деятелем науки РФ, доктором медицинских наук, профессором, ведущим научным сотрудником научного отдела, указала, что диссертация является научно-квалификационной

работой, в которой решена научная задача: выявлен комплекс факторов патогенности недифтерийных коринебактерий и предложен информационный алгоритм для установления этиологической роли штаммов этих микроорганизмов при их выделении из инфекционных поражений открытых полостей и кожи человека. Полученные результаты имеют существенное значение для микробиологической диагностики оппортунистических инфекций. Диссертация полностью соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., а ее автор – Воронина Н.А. - заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – «микробиология».

Соискатель имеет 46 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 29 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 6 статей. Авторский вклад Ворониной Н.А. в написание научных работ составляет 90 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Харсеева, Г.Г. Персистентные свойства *Corynebacterium non diphtheriae*, циркулирующих в г.Ростове-на-Дону и Ростовской области / Г.Г. Харсеева, **Н.А. Воронина**, Т.Д. Гасретова, Н.И. Мамычева, Н.А. Голованова // **Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол.** – 2012. - №3. – С. 13-17.
2. Харсеева, Г.Г. Антибиотикочувствительность штаммов *Corynebacterium non diphtheriae*, циркулирующих в г.Ростове-на-Дону и Ростовской области / Г.Г. Харсеева, **Н.А. Воронина**, А.Ю. Миронов, А.Р. Харисова // **Клин. Лаб. Диагн.** – 2012. – №10. – С. 62-64.
3. Харсеева, Г.Г. Роль *Corynebacterium non diphtheriae* в индукции апоптоза макрофагов мышей / Г.Г. Харсеева, **Н.А. Воронина**, Э.Л. Алутина, А.Ю. Миронов, Н.И. Мамычева, Н.А. Голованова // **Иммунопатол. Аллергол. Инфектол.** – 2012. – №2. – С. 56-59.
4. Харсеева, Г.Г. Влияние *Corynebacterium non diphtheriae* на функциональную активность и апоптоз макрофагов / Г.Г. Харсеева, **Н.А. Воронина**, С.Ю. Тюкавкина // **Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол.** – 2014. – №6. – С.

96-100.

5. Харсеева, Г.Г. Сравнительный анализ методов идентификации *Corynebacterium non diphtheriae* / Г.Г. Харсеева, **Н.А. Воронина**, А.Ю. Миронов, Э.Л. Алутина // **Клин. Лаб. Диагн.** – 2015. – №12. – С. 43-46.
6. Харсеева, Г.Г. Методы идентификации *Corynebacterium non diphtheriae* / Г.Г. Харсеева, **Н.А. Воронина**, А.Ю. Миронов // **Клин. Лаб. Диагн.** – 2016. – №4. – С.245-249.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы без замечаний от: (1) доктора медицинских наук, профессора **Миронова Андрея Юрьевича**, руководителя отдела микробиологии Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва; (2) доктора медицинских наук, профессора **Червинца Вячеслава Михайловича**, заведующего кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверского государственного медицинского университета, г. Тверь; (3) кандидата биологических наук **Чемисовой Ольги Сергеевны**, Врио зам. директора по научной работе, заведующей музеем живых культур с центром патогенных для человека вибрионов Ростовского-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского противочумного института, г. Ростов-на-Дону; (4) кандидата биологических наук **Усачевой Людмилы Никифоровны**, доцента кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск;

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Афанасьев С.С. является компетентным специалистом в сфере микробиологии и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Ворониной Н.А. (Иммунол. – 2015. – Т.36. - № 5. - С. 290-295; Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол. – 2015. – № 2. – С. 17-24; Иммунопатол. Аллергол. Инфектол. – 2014. – № 4. – С. 61-69; Иммунол. – 2012. – Т.33. – №. 5 – С. 255-259; Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №27. – С. 6-11), доктор медицинских наук Краева Л.А. является специалистом в области микробиологии

и эпидемиологии дифтерии и имеет научные публикации в сфере исследований диссертации Ворониной Н.А. (Клин. Лаб. Диагн. – 2015. – Т. 60. – № 11. – С. 58-61; Саратов. Науч.-Мед. Журн. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 276-280; Инф. Иммунол. – 2012. – Т.2. – № 4. – С. 699-704; Инф. Иммунол. – 2012. – Т.2. – № 4. – С. 729-734; Здор. Насел. Среда Обит. – 2011. – № 2. – С. 25-27; Сиб. Мед. Журн. – 2011. – Т.100. – № 1. – С. 5-10).

Назначение ведущей организации обосновано широкой известностью ее достижений в области эпидемиологии, медицинской и молекулярной микробиологии, инфекционной иммунологии; изучения структуры и динамики инфекционной патологии населения; возникновения, функционирования и эпидемического проявления природных очагов болезней человека; исследования в области генетики, молекулярной биологии, экологии и персистенции патогенных микроорганизмов; изучении проблем общей и инфекционной иммунологии, включая иммунорегуляцию и иммунокоррекцию, пути и средства диагностики и профилактики инфекционных болезней, а также наличием публикаций (Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол. – 2014. – № 3. – С. 67-77; Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол. – 2014. – № 4. – С. 120-125; Эпидемиол. Инф. Бол. – 2014. – № 2. – С. 73; Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол. – 2013. – № 4. – С. 111-118; Эпидемиол. Инф. Бол. – 2013. – № 2. – С. 46-52; Эпид. Вакцинопроф. – 2012. – № 1 (62). – С. 40-48).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан биоинформационный алгоритм установления этиологической значимости недифтерийных коринебактерий в развитии инфекционных процессов у человека на основе признаков - степень высеваемости, наличие факторов патогенности (гемолитическая, уреазная, ДНК-азная, антииммуноглобулиновая активности);

предложено использование бактериологического метода исследования для установления видовой принадлежности недифтерийных коринебактерий, а для идентификации коринебактерий с переменными биохимическими свойствами - молекулярно-генетического метода (секвенирование генов 16S рРНК);

использование цефалоспоринов (цефотаксим, цефазолин) в качестве наиболее эффективных антибактериальных препаратов в отношении штаммов недифтерийных коринебактерий;

доказано влияние недифтерийных коринебактерий на клетки иммунной системы макроорганизма: замедление процессов фагоцитоза, индукция апоптоза макрофагов, которое уменьшается при воздействии нейтрофилокинов на все исследованные виды недифтерийных коринебактерий;

введены новые представления о роли недифтерийных коринебактерий в развитии инфекционных процессов у человека, этиологическая значимость которых может быть определена с помощью разработанного биоинформационного алгоритма и расчета коэффициента К; о распространенности полиантибиотикорезистентных штаммов недифтерийных коринебактерий, устойчивых к трем, пяти и шести антибактериальным препаратам одновременно.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы микробиологические методы (культивирование микроорганизмов, определение основных биологических свойств микроорганизмов, выделение и идентификация бактерий), биологические и иммунологические методы (изучение апоптогенной активности штаммов недифтерийных коринебактерий и их способности индуцировать процессы фагоцитоза перитонеальных макрофагов мышей до и после добавления нейтрофилокинов *in vitro*); молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция, секвенирование ДНК);

определена роль факторов патогенности недифтерийных коринебактерий (гемолитической, гемолитической в сочетании ДНК-азной, уреазной и антииммуноглобулиновой активностей) в развитии инфекционного процесса;

разработан биоинформационный алгоритм для определения этиологической значимости недифтерийных коринебактерий в развитии инфекционного процесса в организме человека;

изложены результаты исследования способности недифтерийных коринебактерий к индукции фагоцитоза и апоптоза макрофагов, а также механизма регуляторного влияния нейтрофилокинов, индуцированных недифтерийными коринебактериями, на эти процессы;

разработаны подходы к рациональной антибиотикотерапии воспалительных заболеваний, вызванных недифтерийными коринебактериями, с учетом их симбиотических взаимоотношений с представителями условнопатогенной микрофлоры организма человека.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработанный мониторинг антибиотикочувствительности штаммов коринебактерий позволяет определить наиболее эффективные антибактериальные препараты (по данным минимальных подавляющих концентраций, МПК) в отношении штаммов недифтерийных коринебактерий, циркулирующих в г. Ростове-на-Дону и Ростовской области (Акт внедрения результатов диссертационного исследования Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» от 26.05.2016 г.) – региональный уровень внедрения;;

результаты научных исследований представлены для использования в учебном процессе при чтении лекций, проведении практических занятий со студентами, интернами, ординаторами, курсантами факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (Акт об использовании результатов диссертационной работы кафедры микробиологии и вирусологии №2 Ростовского государственного медицинского университета от 29.04.2016 г.) - учрежденческий уровень внедрения;

в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКМП-Оболенск» депонирован авторский штамм *S. riegelii* «Дон» - федеральный уровень внедрения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты исследования получены в экспериментах с использованием сертифицированного оборудования и программного обеспечения; при этом

применены современные бактериологические, биологические, иммунологические, молекулярно-генетические методы, а также методы статистической обработки данных;

идея диссертационного исследования базируется на анализе имеющихся в литературе данных о роли факторов патогенности недифтерийных коринебактерий в генезе инфекционных процессов, механизмах персистенции коринебактерий в организме хозяина, устойчивости к антибактериальным препаратам и характере воздействия на клетки иммунной системы макроорганизма;

использовано сравнение авторских данных с опубликованными ранее в научной литературе относительно антимикробного действия лекарственных препаратов на бактерии рода *Corynebacterium*; механизма действия на клетки иммунной системы макроорганизма в экспериментах *in vitro* и на лабораторных животных;

использованы современные методы получения и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в:

планировании и выполнении экспериментов *in vitro* по изучению апоптогенной активности штаммов недифтерийных коринебактерий и их способности индуцировать процессы фагоцитоза перитонеальных макрофагов мышей до и после добавления нейтрофилокинов, определении спектра чувствительности недифтерийных коринебактерий к антибактериальным препаратам, анализе современных подходов идентификации недифтерийных коринебактерий, выделении, характеристике и депонировании штамма *C. riegelii* «Дон», анализе и интерпретации результатов, а также в подготовке научных публикаций по результатам исследований. Автор принимала участие, совместно с доцентом кафедры медицинской и биологической физики Ростовского государственного медицинского университета к.м.н. Демидовой А.А., в построении, с помощью метода логистической регрессии, биоинформационного алгоритма для определения этиологической значимости недифтерийных коринебактерий в развитии инфекционных процессов в организме человека.

На заседании 30.09.2016 г. диссертационный совет принял решение присудить Ворониной Н.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 10 докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 19, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель

диссертационного совета _____ (Дятлов Иван Алексеевич)

Ученый секретарь

диссертационного совета _____ (Фурсова Надежда Константиновна)

Дата оформления Заключения – 30.09.2016 г.

Печать организации, на базе которой создан диссертационный совет.

