

Заключение диссертационного совета Д 208.040.08 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 18 февраля 2020 года протокол № 3 о присуждении Лапенковой Марине Борисовне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Новые перспективы применения микобактериофага для диагностики и лечения туберкулёзной инфекции» в виде рукописи по специальности 03.02.03 – Микробиология принята к защите 17 декабря 2019 года, протокол № 19, диссертационным советом Д 208.040.08 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России №105/нк от 11.04.2012г.).

Лапенкова Марина Борисовна 1988 года рождения в 2011 году окончила ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, по специальности «медико-профилактическое дело».

В 2018 году окончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Лапенкова Марина Борисовна с 2018 года работает научным сотрудником ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России по настоящее время.

Диссертация «Новые перспективы применения микобактериофагов для диагностики и лечения туберкулёзной инфекции» по специальности 03.02.03 – Микробиология выполнена в лаборатории иммунологических исследований и молекулярной диагностики туберкулеза НИИ Фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 01.01.2018 г. является головным учреждением в составе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

Научный руководитель:

- Владимирский Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Романова Юлия Михайловна, гражданка России, доктор биологических наук, профессор, ФБГУ «Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, отдел генетики и молекулярной биологии, ведущий научный сотрудник;
- Селькова Евгения Петровна, гражданка России, доктор медицинских наук, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в

сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, руководитель лаборатории профилактики и диагностики инфекционных заболеваний – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека г. Санкт - Петербург в своем положительном заключении, составленном доктором биологических наук, Мокроусовым Игорем Владиславовичем – заведующим лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики указала, что диссертация Лапенковой Марины Борисовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача в области микробиологии - в экспериментальных исследованиях в клеточных системах эукариотов *in vitro*, в том числе на модели туберкулезной гранулемы, формируемой мононуклеарами крови человека, продемонстрирована эффективность нового направления для решения актуальной проблемы преодоления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) на основе применения литических микобактериофагов для инактивации лекарственно-устойчивых штаммов. В рамках исследования продемонстрирована перспектива применения литических микобактериофагов для их лечебного применения, применения микобактериофагов для разработки нового набора реагентов для ускоренного определения лекарственной чувствительности МБТ в клинических изолятах. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической ценности, значимости полученных данных, обоснованности выводов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней»; утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от

01.10.2018 №1168 «о внесении изменений в Положение о присуждении степеней»), а ее автор, М.Б. Лапенкова, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 - микробиология.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ все в соавторстве, все по теме диссертации, общим объемом 1,08 печатных листа, из них 2 работы в рецензируемых научных изданиях, 1 в изданиях, индексируемых в базе Scopus, 2 работы в материалах конференций. Получен 1 патент.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Исследование активности литического микобактериофага D29 на модели перевиваемой линии макрофагов, инфицированных микобактериями туберкулёза / **Лапенкова М.Б.**, Смирнова Н.С., Руткевич П.Н., Владимирский М.А. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины** – 2017. – Т. 164. – №9 – С. 326-329.
2. Применение литического микобактериофага D29 для разработки ускоренного фенотипического метода определения чувствительности микобактерий туберкулеза к широкому спектру противотуберкулезных препаратов / Смирнова Н.С., Шипина Л.К., **Лапенкова М.Б.**, Владимирский М.А. // **Клиническая лабораторная диагностика** – 2017. – Т. 62. – № 12 – С. 757-763.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва – Ловачевой Ольги Викторовны; ФГБУ «Новосибирский Научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г.Новосибирск - Шварца Якова Шмульевича; доктора медицинских наук, профессора,

научного консультанта, ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург - Вишневого Бориса Израилевича;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека г. Санкт-Петербург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана мультиплексная специфичная система «Фаг–МБТ–ВПК» для одновременного количественного выявления ДНК микобактериофага D29 и ДНК МБТ, расширяющая границы применения полученных результатов;

– разработана модель и оригинальный метод получения культуры перевиваемых мышинных макрофагов, содержащих фагоцитированные микобактерии туберкулеза;

– разработан метод получения липосомального препарата литического микобактериофага с получением фосфолипидных везикул размером 0,4 мкм, содержащих частицы микобактериофага;

– предложен новый метод определения метаболизма микобактерий на основе применения литического микобактериофага с количественным определением специфической фаговой ДНК, который был впервые использован для анализа реактивации dormantных (некультивируемых) микобактерий туберкулеза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– применительно к проблеме диссертации результативно использованы культуральный и молекулярно-генетический методы, позволяющие оценить действие микобактериофагов на клетки МБТ;

– доказано на клеточной модели инфицированных МБТ макрофагов и модели туберкулезной гранулемы *in vitro*, что применение липосомальной формы литического микобактериофага D29 оказывало существенно более высокий антимикобактериальный эффект по сравнению с использованием микобактериофагов, не включенных в липосомы;

– проведена модернизация: метода наработки микобактериофага, позволяющего получить значимые количества этого препарата, хроматографически очищенного для включения в липосомы; ускоренного до 5-ти дней метода (по сравнению с системой Bactec MGIT) фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов МБТ на основе применения литического микобактериофага D29 с количественным анализом ДНК фага с помощью ПЦР в реальном времени.

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

– результаты внедрены в научно – исследовательскую работу отдела инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России;

– разработана методика ускоренного определения лекарственной чувствительности/устойчивости изолятов МБТ, получаемых после первичного культивирования в системе MGIT Bactec;

– определены перспективы практического использования нового метода для ускоренного определения лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ в клинических изолятах в работе отдела инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и в региональных микробиологических лабораториях, что позволит сократить их значительные расходы, осуществить импортозамещение и ускорить проведение необходимых исследований при назначении лабораторно обоснованной химиотерапии туберкулеза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– результаты получены на современном сертифицированном оборудовании с использованием адекватных моделей *in vitro*; объем исследования достаточен для формирования обоснованных выводов и научных положений;

– теория применения микобактериофагов для диагностики и лечения туберкулезной инфекции построена на проверенных диссертантом данных и согласуется с результатами по теме работы, опубликованными в отечественных и международных изданиях;

– идея работы базируется на результатах анализа современной научной информации, обобщении передового опыта в области микробиологии, а также на необходимости дальнейшего изучения данного вопроса;

– использованы современные методики сбора и анализа материала с применением адекватных методов исследования и статистической обработкой данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: разработке темы, цели и задач исследования; анализе литературы; проведении научных экспериментов; получении исходных данных; статистической обработке фактического материала; подготовке основных публикаций по результатам исследования и оформлении диссертационной работы.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г., № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании 18 февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Лапенковой Марине Борисовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - 2, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета



[Signature] Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

[Signature] Калужин Олег Витальевич

«20» февраля 2020 г.