

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.08 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 № 74.01-24/131-2020

решение диссертационного совета от 19 января 2021 года № 1

О присуждении Бржозовской Екатерине Анатольевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фенотипические и молекулярно-генетические характеристики носоглоточных *Streptococcus pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных у детей в 2010-2017 гг.» в виде рукописи по специальности 03.02.03 – Микробиология, принята к защите 20 октября 2020 г., протокол № 13 диссертационным советом ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0465 от 28.05.2020г.).

Бржозовская Екатерина Анатольевна, 1991 года рождения, в 2014 году окончила ГБОУ ВПО «Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «медицинская кибернетика».

С 2016 года является соискателем лаборатории микробиологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

С 2020 Бржозовская Екатерина Анатольевна работает врачом клинической лабораторной диагностики, клинико-диагностической лаборатории, Обособленного структурного подразделения Российская детская клиническая больница, ФГАОУ ВО «Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по настоящее время.

Диссертация на тему «Фенотипические и молекулярно-генетические характеристики носоглоточных *Streptococcus pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных у детей в 2010-2017 гг.» выполнена в лаборатории микробиологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, профессор РАН Маянский Николай Андреевич, ФГАОУ ВО «Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, центр лабораторной диагностики Обособленного структурного подразделения Российской детской клинической больницы, заведующий центром.

Официальные оппоненты:

- Грубер Ирина Мироновна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», лаборатория экспериментальной микробиологии отдела микробиологии, заведующая лабораторией;

- Попов Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, лаборатория клинической

микробиологии и антимикробной терапии, заведующий лабораторией - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека г. Казань в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук Исаевой Гюзель Шавхатовной – заместителем директора по инновационному развитию указала, что диссертационная работа Бржозовской Екатерины Анатольевны «Фенотипические и молекулярно-генетические характеристики носоглоточных *Streptococcus pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных у детей в 2010-2017 гг.», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Маянского Николая Андреевича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 - микробиология, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой с высокой степенью научной новизны и полученные в ходе данной работы результаты тщательно проанализированы и не вызывают сомнений. Ценность научной работы соискателя можно квалифицировать как достаточно высокую. По актуальности темы, новизне полученных в работе результатов, научной и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Сеченовский Университет) от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям. а ее автор Бржозовская Екатерина Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидат медицинских наук по специальности 03.02.03 – Микробиология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом санитарно-гигиенической безопасности человека в искусственной среде обитания, заведующего лабораторией микробной экологии человека ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва – Ильина Вячеслава Константиновича; доктора медицинских наук, директора института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России, г. Москва - Припутневич Татьяны Валерьевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

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

Соискатель имеет 7 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,8 печатных листа, все в рецензируемых научных изданиях (4 из них – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. N. Mayanskiy, T. Kulichenko, N. Alyabieva, E. Brzhozovskaya, O. Ponomarenko, T. Savinova, A. Lazareva. Changing serotype distribution and

resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017 // **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**. - 2019. - Vol. 94. № 4. P. 385–390.

2. T. Savinova, E. Brzhozovskaya, D. Shagin, Y. Mikhaylova, A. Shelenkov, Y. Yanushevich, N. Mayanskiy, T. A multiple drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* of serotype 15A occurring from serotype 19A by capsular switching // **Vaccine**. – 2020. – Vol. 38. P. 5114-5118.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований проведено изучение профиля устойчивости изолятов *S. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью с определением минимальной подавляющей концентрации для десяти групп антимикробных препаратов и описаны преобладающие фенотипы резистентности.

Охарактеризованы актуальные серотипы циркулирующих изолятов пневмококков с множественной лекарственной устойчивостью и идентифицированы преобладающие вакцинные и не входящие в состав 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины серотипы.

Получены новые данные о распространенности доминирующих молекулярных детерминант устойчивости изолятов *S. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью к эритромицину и клиндамицину, тетрациклину, хлорамфениколу, триметоприм/сульфаметоксазолу и респираторным фторхинолонам.

Проведено сопоставление серотипов и генотипов изолятов *S. pneumoniae* с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью, предоставившее возможность охарактеризовать новый появившийся клон пневмококков ST2754 серотипа 13 и выявить и исследовать изолят пневмококка серотипа 15А ST14599 с множественной лекарственной устойчивостью, возникший в результате переключения локуса полисахаридной капсулы *cps* у пневмококка серотипа 19А.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: полученные данные, о современном серотиповом пейзаже клинических изолятов пневмококков с множественной лекарственной устойчивостью, дают представление о полноте охвата современными пневмококковыми конъюгированными вакцинами циркулирующих *S. pneumoniae*.

Результаты диссертационной работы по сопоставлению серотипов и генотипов *S. pneumoniae*, не входящих в состав 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины, отражают генетическую гетерогенность популяции, указывая на целесообразность мониторинга генетической структуры, особенно для штаммов пневмококков, обладающих фенотипом множественной и экстремальной лекарственной устойчивости. В международную базу данных PubMLST была депонирована информация о 21 изоляте пневмококков.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: данные применяются в качестве диагностических технологий внедрены в практическую работу лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и лаборатории клинической бактериологии Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Полученные данные используются в учебной программе кафедры общей патологии медико-биологического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Представлены практические рекомендации по применению результатов, полученных в процессе выполнения диссертационного исследования, а именно, динамичная серотиповая структура циркулирующей популяции *S. pneumoniae* в условиях массового применения ПКВ13-вакцинации требует проведения регулярного мониторинга.

С целью мониторинга изменения генетической композиции пневмококковой популяции целесообразно проводить ее оценку с применением метода мультилокусного секвенирования.

Другими научными достижениями, свидетельствующими о научной новизне и значимости полученных данных является использование в дальнейшей практике результатов диссертационного исследования для лечения инфекций, связанных с пневмококками, обладающими множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. По результатам исследования, целесообразно использовать препараты, сохраняющие активность, к таким антибиотикам относятся, в частности, цефтриаксон, фторхинолоны, ванкомицин.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: данные получены при использовании сертифицированных микробиологических методов, характеризующихся высокой специфичностью и чувствительностью, современного сертифицированного оборудования. Выполнено исследование большого объема изолятов пневмококков с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью, что позволяет корректно осуществить статистическую обработку данных, интерпретацию и анализ полученных результатов при помощи специализированных статистических программ. Определение детерминант резистентности пневмококков позволило сопоставить полученные результаты с данными исследований с использованием традиционных бактериологических методов по оценке чувствительности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам, что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Также, использованные методы применялись в соответствии с поставленными задачами. Использована современная аппаратура и лабораторное оборудование, микробиологические методы, что позволило получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях.

Обзор литературы построен на основании результатов глубокого анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме диссертационного исследования.

Личный вклад соискателя состоит в: самостоятельном выполнении бактериологических исследований коллекции педиатрических изолятов пневмококков, с фенотипом множественной лекарственной устойчивости, с использованием таких методов, как культуральный посев, реидентификация культуры *S. pneumoniae*, определении минимальной подавляющей концентрации к десяти группам антибиотиков при помощи метода микроразведений антибиотика в бульоне и серотипировании при помощи реакции набухания капсулы с использованием специфических антисывороток. Также автор участвовал в выполнении молекулярно-генетических методов, таких как серотипирование большей части коллекции методом мультиплексной ПЦР, выделение ДНК, а также определение генов устойчивости к макролидам/линкозамидам, тетрациклину и хлорамфениколу, используя ПЦР с детекцией продуктов амплификации в агарозном геле; проведение мульти-локусного сиквенс-типирования, анализ полученных данных и селекция ПКВ13- и невакцинных полирезистентных изолятов для проведения полногеномного секвенирования. Также автор проводил анализ и биоинформатическую обработку полученных результатов полногеномного секвенирования.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16

«Положения о присуждении ученых степеней Университета», утвержденного Приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 21 человек (10 - очно, 11 - дистанционно), присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации, из 28 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 21, против присуждения ученой степени - нет.

На заседании 19 января 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Бржозовской Екатерине Анатольевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель

диссертационного совета



Афанасьев Максим Станиславович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Калужин Олег Витальевич

«21» января 2021 года