

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Смоленский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор
Козлов Роман Сергеевич

«03» февраля 2025 г.

Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования "Смоленский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на
диссертационную работу Садеевой Зульфиры Закиевны на тему:
«Характеристика грамотрицательных бактерий, выделенных из крови и
ликвора у детей», представленную на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология в
Диссертационный совет ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый
Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы выполненной работы

Тема исследования, поставленная цель и сформулированные автором
задачи соответствуют актуальным тенденциям и направлениям в изучении
инфекций кровотока и центральной нервной системы у детей (ЦНС),
вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Грамотрицательные микроорганизмы, вызывающие инфекции
кровотока и ЦНС, представляют большую опасность для пациентов

педиатрического профиля. Особенно часто эти состояния имеют место быть в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При возникновении инфекций кровотока и ЦНС, ассоциированных с множественно-лекарственно устойчивыми (МЛУ) грамотрицательными бактериями, течение основного заболевания может значительно ухудшаться, поскольку выбор эффективных вариантов терапии существенно ограничен. Эти факторы в свою очередь приводят к увеличению сроков госпитализации, а порой и к летальным исходам.

Известна существенная роль ферментативного разрушения АМП, как механизма приобретенной устойчивости. Для грамотрицательных бактерий особенно актуальна продукция карбапенемаз. Для патогенеза грамотрицательных инфекций, помимо лекарственной устойчивости имеет значение наличие множества факторов вирулентности.

Среди бактериальных агентов в этиологии инфекции кровотока и ЦНС стоит отметить представителей порядка *Enterobacterales* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ). Такие патогены, как *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, отнесены к возбудителям наиболее критических инфекций, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП), поскольку обладают МЛУ и имеют большое значение для практического здравоохранения.

В связи с этим, диссертационное исследование Садеевой Зульфиры Закиевны, в ходе которого была изучена популяционная структура и молекулярно-генетические предикторы антибиотикорезистентности и вирулентности грамотрицательных бактерий, выделенных из крови и ликвора у детей, клинические исходы пациентов при инфекциях кровотока и ЦНС, представляет собой актуальное современное исследование, результаты которого имеют научное и практическое значение.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Садеевой Зульфиры Закиевны на тему: «Характеристика грамотрицательных бактерий, выделенных из крови и ликвора у детей» выполнена в соответствии с основными направлениями научных исследований, проводимых в Федеральном государственном автономном учреждении «Научно-исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна работы заключается в том, что автором были получены новые данные о популяционной структуре *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. marcescens*, выделенных из проб крови и ликвора у детей. Показано преобладание сиквенс-типов высокого эпидемического риска: ST1104^{Oxf}, ST450^{Oxf} у *A. baumannii*, ST307, ST395, ST48 у *K. pneumoniae*, ST654 и ST235 у *P. aeruginosa*. Автором впервые был успешно применен метод мультилокусного сиквенсового анализа для изучения генотипического состава *S. marcescens*, выделенной из биоматериала пациентов педиатрического профиля. Были описаны и внесены в международную базу данных <http://pubmlst.org> ранее не встречавшиеся сиквенс-типы *A. baumannii* – ST2419^{Oxf} и *P. aeruginosa* – ST3819, ST3821, ST3822, ST3823, ST3824, ST3825 и ST3826.

Автором были дополнены данные об основных детерминантах устойчивости к карбапенемным антибиотикам: *A. baumannii* – карбапенемазы OXA-40, *K. pneumoniae* – OXA-48, *P. aeruginosa* – VIM, *S. marcescens* – комбинация OXA-48 и NDM.

Кроме того, были дополнены данные о способности к формированию биопленок у бактерий. В диссертации было показано, что у изолятов *K. pneumoniae* и *S. marcescens* чаще всего определялась умеренная способность к образованию биопленок, для штаммов *P. aeruginosa* была наиболее

характерна способность к формированию биопленок высокой интенсивности, изоляты *A. baumannii* чаще образовывали биопленки слабой интенсивности. Также автором были получены новые данные о вирулентных свойствах изолятов *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, выделенных из проб крови и ликвора пациентов педиатрического профиля.

Изучение механизмов устойчивости к полимиксинам у изолятов *K. pneumoniae* показало, что характерными являются изменения в гене *PhoP_26Q*.

Впервые были изучены молекулярно-генетические характеристики грамотрицательных бактерий при неблагоприятных исходах бактериемии и инфекции ЦНС у детей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором результаты представляют несомненный интерес как для научного сообщества, так и для практического здравоохранения. Данные о генетических механизмах устойчивости к β -лактамам у основных грамотрицательных возбудителей инфекции кровотока/ЦНС у детей востребованы для оптимального подбора АМП и преодоления антибиотикорезистентности. Результаты изучения эпидемиологической структуры основных грамотрицательных патогенов, выделенных из проб крови и ликвора, позволяют сформировать представления о популяционном разнообразии, распространенности международных клонов высокого эпидемического риска и определить наличие генотип-ассоциированных механизмов резистентности и вирулентности. Проведенный полногеномный анализ наиболее резистентных изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из проб крови и ликвора, характеризует генетические детерминанты резистентности к широкому спектру АМП. Особенно стоит отметить ценность полученных данных о молекулярно-генетических свойствах бактерий, приводящих к устойчивости к карбапенемам и полимиксинам, поскольку эти группы

препаратов являются последней линией терапии при инфекциях, вызванных МЛУ бактериями.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в диссертационном исследовании: в проведении микробиологической части исследования (культуральные исследования, идентификация микроорганизмов, определение резистентности к АМП методом микроразведений в бульоне, определение способности к формированию биоплёнок микроорганизмов), молекулярно-генетической части исследования (выделение ДНК, постановка ПЦР, учёт и интерпретация результатов ПЦР, подготовка образцов для секвенирования, интерпретация результатов секвенирования), при разработке дизайна исследования, оценке и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: лабораторных исследованиях, составлении базы данных, анализе полученных данных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные научные положения, выводы, практические рекомендации диссертации включены в учебный процесс кафедры педиатрии и общественного здоровья института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России при освоении основной профессиональной образовательной программы высшего образования — программы ординатуры «Клиническая медицина», специальность «Педиатрия», дисциплина «Клиническая лабораторная диагностика».

Кроме того полученные результаты внедрены в лечебный процесс отделения анестезиологии и реанимации, отделения гнойной хирургии и нейрохирургического отделения ГБУ здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии».

Результаты, полученные диссертантом, представляют интерес для специалистов различных профилей – врачей-бактериологов, медицинских микробиологов, инфекционистов, клинических фармакологов, врачей-реаниматологов и педиатров.

Количество печатных работ

Результаты выполненного исследования нашли отражение в 21 опубликованной по теме диссертации научной работе, в том числе 4 – в научных статьях в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 2 – в иных публикациях по результатам исследования, 15 – в публикациях в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Структура и содержание диссертации, её завершенность

Диссертационная работа изложена на 196 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 342 источника, в том числе 53 – отечественных и 289 – зарубежных. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и включает 42 таблицы.

Диссертация представляет собой завершённый научный труд и выполнена на высоком научно-методическом уровне. Выводы, научная новизна, практическая значимость обоснованы полученными научными

результатами и отвечают цели и задачам исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к написанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Материал, представленный в диссертационной работе, изложен последовательно, логично и аргументированно. Цель и задачи исследования сформулированы четко. Обзор литературы отражает осведомленность автора об изучаемой проблеме.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению представленной диссертационной работы нет. В целом диссертационная работа Садеевой З.З. имеет законченный характер и заслуживает положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Садеевой Зульфиры Закиевны на тему: «Характеристика грамотрицательных бактерий, выделенных из крови и ликвора у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 Микробиология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по изучению популяционной структуры и молекулярно-генетических маркеров антибиотикорезистентности и вирулентности грамотрицательных бактерий, выделенных из крови и ликвора у детей. Диссертационная работа 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 № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Садеева Зульфияр Закиевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 Микробиология.

Настоящий отзыв заслушан и одобрен на заседании сотрудников Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №2 от 28.01.2025).

Отзыв составил:

Доктор медицинских наук

14.00.25 (3.3.6) – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

03.00.07 (1.5.11) – Микробиология (медицинские науки),

член-корреспондент РАН,

профессор, ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России



Роман Сергеевич Козлов

Подпись доктора медицинских наук, члена-корреспондента
РАН, профессора Козлова Романа Сергеевича заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент

Владимир Сергеевич Петров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28
Телефон: +7 (4812) 55-02-75; e-mail: adm@smolgmu.ru; официальный сайт: <https://smolgmu.ru>