

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, заведующего лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» Минздрава России, доктора медицинских наук Попова Дмитрия Александровича на диссертацию Бржозовской Екатерины Анатольевны на тему: «Фенотипические и молекулярно-генетические характеристики носоглоточных *Streptococcus pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных у детей в 2010-2017 гг.», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 - микробиология.**

### **Актуальность темы исследования**

В течение последних лет наблюдается неуклонный рост числа пневмококковых инфекций, в том числе характеризующихся резистентностью к традиционно применяемым антибиотикам. Пневмококковые инфекции являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди детей младшего возраста, пожилых лиц и людей с хроническими заболеваниями, что является одной из глобальных проблем современности.

Проблеме устойчивости пневмококков к антимикробным препаратам посвящены сотни публикаций, и в последнее время появляется все большее количество работ, посвященных исследованию пневмококков с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью.

Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций существенно уменьшила частоту развития их тяжелых форм, но на ее фоне было отмечено появление и распространение пневмококковых клонов невакцинных серотипов.

Из-за того, что серотиповой пейзаж патогена изменчив во времени, изучение эпидемиологии *S. pneumoniae*, механизмов антибиотикорезистентности, особенно у детей младшего возраста, будет

способствовать более адекватному назначению антимикробных препаратов для предотвращения распространения резистентных форм, а также позволит разработать эффективные подходы к проведению противоэпидемических мероприятий, что обусловливает актуальность исследований в данном направлении с позиций современной микробиологии.

### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Автором получены новые данные о распространенности доминирующих серотипов циркулирующих пневмококков с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью: в изучаемой выборке преобладающими были ПКВ13-серотипы МЛУ- и ЭЛУ-пневмококков - 19F, 6B, 14, 19A, 23F, а среди не входящих в 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину преобладали МЛУ-пневмококки серотипов 23A, 13, 28F и 11A.

Соискателем впервые проведено исследование профиля антибиотикорезистентности пневмококков с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью с определением МПК для 16 антибиотиков и описаны преобладающие фенотипы резистентности.

Получены новые данные о распространенности основных молекулярных механизмов устойчивости МЛУ- и ЭЛУ *S. pneumoniae*, включая носительство генов *ermB* (макролиды/линкозамиды), *tetM* (тетрациклин), *catpQ194* (хлорамфеникол), мутации генов *fola* и *folP* (триметопrim/сульфаметоксазол), а также *parC/parE* и *gyrA/gyrB* (фторхинолоны).

Впервые осуществлено сопоставление серотипов и генотипов пневмококков с множественной лекарственной устойчивостью, позволившее идентифицировать новый редкий клон *S. pneumoniae* ST2754 серотипа 13, распространенный в РФ.

Впервые обнаружен пневмококк серотипа 15A ST14599 с множественной лекарственной устойчивостью, возникший вследствие

переключения локуса полисахаридной капсулы *cps* у пневмококка серотипа 19A. Проведена характеристика его генома с использованием секвенирования нового поколения, последовательность была аннотирована и депонирована в международную базу данных GenBank (регистрационный номер WMIJ01000000).

При помощи мультилокусного сиквенс-типирования выявлено 12 новых сиквенс-типов и 7 новых аллелей генов домашнего хозяйства пневмококков, информация о которых была экспортирована в международную базу данных PubMLST. Всего в эту базу данных была депонирована информация о 21 изоляте пневмококков.

Значимость выполненной работы для практики заключается в получении данных антибиотикорезистентности и механизмах ее формирования среди выделенных у детей МЛУ- и ЭЛУ-изолятов *S. pneumoniae*, что расширяет знания о свойстве исследуемого патогена у детей и будет способствовать оптимизации антибактериальной терапии в педиатрической практике.

Автором также сформирована методология своевременного выявления антибиотикорезистентных штаммов как с помощью фенотипических, так и молекулярно-генетических методов исследования, что позволит проводить адекватную и своевременную антибиотикотерапию среди педиатрической популяции.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность**

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Исследования выполнены с использованием современного оборудования, применены современные методы статистической обработки полученных данных. Комплексное молекулярно-генетическое исследование позволило получить сопоставимые результаты с традиционными микробиологическими

методами, что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Обсуждение результатов проведено с учетом современных научных данных.

Основные результаты диссертационного исследования обсуждены на отечественных и международных конференциях, опубликованы в 7 статьях в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК, 4 из них – в журналах, реферируемых базами данных Scopus и Web of Science.

## **Структура и основное содержание работы**

Диссертация Бржозовской Екатерины Анатольевны написана в традиционном стиле, изложена хорошим литературным языком на 120 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы. Работа содержит 12 таблиц и 9 рисунков. Список литературы содержит 184 источника, в том числе 25 ссылок на отечественные работы и публикации и 159 ссылок на зарубежные источники и публикации.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, включая описание степени разработанности темы, формулирует цель и задачи, указывает новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, приводит основные положения, выносимые на защиту, останавливается на методологии, описании методов исследования и изучаемых штаммах микроорганизма.

Обзор литературы посвящен подробному описанию современных научных представлений о структуре популяции *S. pneumoniae*, в том числе и общей характеристике изолятов, обладающим множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью, представлению о резистентности пневмококков к противомикробным препаратам и существующих механизмах формирования устойчивости и путях ее преодоления. Также в обзоре литературы предоставляется краткая информация о современных пневмококковых вакцинах, феномене

переключения капсулы и замещении серотипов, а также автор кратко описывает перспектив разработки новых пневмококковых вакцин.

Во второй главе диссертации приведено подробное описание материала и методов исследования, статистических подходов для анализа полученных данных и программ для обработки данных полногеномного секвенирования.

В третьей главе дана общая характеристика исследованной коллекции пневмококков с МЛУ, определен профиль их чувствительности к антибиотикам, приведены данные о серотиповом разнообразии и динамике серотипового состава с данными по особенностям спектра МЛУ в зависимости от серотипа. Также описаны молекулярные механизмы устойчивости к антибиотикам у МЛУ-пневмококков.

Четвертая глава посвящена описанию генотипов не-ПКВ13 серотипов пневмококков с МЛУ, а также охарактеризован клон ST2754 редкого серотипа 13.

В главе 5 дана характеристика пневмококка серотипа 15A с МЛУ, которая возникла в результате переключения локуса полисахаридной капсулы *cps* у пневмококка серотипа 19A.

В заключении автор анализирует и обсуждает данные, полученные в ходе исследования, сопоставляя их с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений диссертации, достоверны, строго аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и имеют большое значение для науки и практической медицины.

Работа содержит незначительное количество опечаток и стилистических неточностей, не снижающих ее качество. Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения и выводы диссертации.

## **Соответствие специальности**

Содержание диссертации соответствует специальности 03.02.03 – микробиология, по которой она предоставляется к защите.

## **Заключение**

Таким образом, диссертация 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 самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – исследования распространенности антибиотикорезистентности пневмококков с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью, механизмов резистентности, характеристике циркулирующих серотипов пневмококков в педиатрической популяции для отслеживания появления новых актуальных серотипов и описание нового редкого клона ST2754 и пневмококка серотипа 15A ST14599, возникшего в результате переключения локуса полисахаридной капсулы *cps* у пневмококка серотипа 19A.

Диссертационная работа Бржозовской Екатерины Анатольевны по актуальности темы, новизне полученных результатов, научной и практической значимости 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), утвержденного приказом Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/P,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Бржозовская Екатерина Анатольевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 03.02.03 – микробиология.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией клинической микробиологии  
и антимикробной терапии  
Федерального Государственного Бюджетного Учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-  
сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135,  
телефон: 8(495)414-79-14, e-mail: info@bakulev.ru)

доктор медицинских наук  
(шифр специальности  
14.01.20 – анестезиология и реаниматология;  
03.02.03 – микробиология)

Д.А. Попов

Подпись Попова Дмитрия Александровича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук



Н.О. Сокольская

28.12.2020