

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского»

Роспотребнадзора,
доктор биологических наук

С.Ю.Комбарова

«25»

2021г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального бюджетного учреждения науки "Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на диссертацию Родченко Юлии Валериевны на тему: «Грибы *Malassezia furfur* у новорожденных отделений хирургии, реанимации и интенсивной терапии: оптимизация микробиологической диагностики», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03. - микробиология.

Актуальность темы диссертации

Частота инфекционных кандидозов в отделениях реанимаций новорожденных остаётся на весьма высоком уровне. Однако на ряду с инвазивными кандидозами у пациентов данной группы высок риск развития инвазивных микозов (ИМ) вызванных плесневыми грибами (*Acremonium*, *Aspergillus*, *Dematiaceae*, *Fusarium*, *Moniliaceae*, *Onychocola canadensis*, *Penicillium*, *Scytalidium dimidiatum*) и дрожжевыми грибами рода *Malassezia*, *Saccharomyces*.

Диагностика грибковых инфекций часто является сложной проблемой, так как клинические признаки микозов у иммунокомпрометированных пациентов часто неспецифичны, а лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за нетипичной локализации очага инфекции или тяжести состояния пациента. Часто симптомы грибковой инфекции выявляют слишком поздно, а многие грибковые заболевания у новорожденных

отличаются очень быстрым и агрессивным течением. Основной причиной летальности при инвазивном кандидозе является несвоевременно назначенная противогрибковая терапия, а основным путем к снижению летальности является своевременная диагностика грибковых инфекций. Значимость *Malassezia* в качестве госпитального патогена в настоящее время остается недооцененной. Грибы данного рода могут вызывать иммунные реакции в макроорганизме. Иммуногенные свойства обусловлены липидным слоем этих грибов так как они могут взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками, включая антиген-презентирующие дендритные клетки, макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы, стимулируя синтез цитокинов и хемокинов различных функциональных групп. Известно, что *Malassezia* способны как стимулировать, так и ингибировать синтез провоспалительных цитокинов. Вследствие этого воспалительная реакция при малассезиозах может варьировать от практически незаметной до ярко выраженной. В настоящее время нет единого мнения, могут ли инфекции, вызванные *Malassezia*, рассматриваться как самостоятельное заболевание, или же они являются лишь одним из отягощающихся факторов при других заболеваниях. Однако в мировой литературе описаны лишь единичные случаи фунгемии, вызванной *M.furfur* у взрослых пациентов с иммунодефицитом и детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Диагностика инвазивных микозов, вызванных грибами рода *Malassezia*, затруднена. У пациента отмечаются все клинико-лабораторные признаки грибковой инфекции (нарушение функции сердечно-сосудистой системы (тахикардия), дыхательные нарушения (лабильность сатурации, апноэ), нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (дискинезия, развитие или отягощение имеющегося некротизирующего энтероколита (НЭК)), а также повышение уровня эозинофилов в крови, лейкоцитоз). Однако ввиду того, что грибы рода *Malassezia* практически не культивируются на традиционных селективных для грибов питательных средах, выделение возбудителя затруднено и соответственно затруднена этиологическая

верификация заболевания и своевременная, адекватная терапия антимикотическими препаратами.

Всё выше перечисленное позволяет считать весьма актуальной цель диссертационного исследования, заключающегося в усовершенствовании клинико-лабораторной диагностики и профилактики грибковых инфекций, вызванных *M. furfur* у новорождённых детей отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе хирургического профиля.

Результаты диссертационного исследования представлены на конференциях различного уровня.

Достоверность и новизна сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций

Высокая степень достоверности и обоснованности полученных результатов и выводов диссертации не вызывает сомнений и отражает правильный выбор методических подходов. Степень достоверности полученных результатов основана на использовании большого фактического материала, полученного на зарегистрированном оборудовании с использованием широкого спектра современных научных методов. Все данные получены в повторяющихся экспериментах.

В автореферате диссертационных исследований Родченко Ю.В. четко представлены основные положения, выносимые на защиту, связь работы с научными программами и личный вклад автора в исследование, степень достоверности и апробация работы, методология и методы исследований, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, заключение и 7 выводов, которые в достаточной мере аргументированы, отражают содержание диссертации и отвечают цели, задачам.

Диссертационная работа проведена на достаточном количестве биологического материала: проведено микробиологическое обследование 4008 новорождённых: 65% (n=2604) из ОРИТН и 35% (n=1404) из ОХРИТН. Проанализированы результаты культуральных исследований 24662 проб клинического материала, из них 19532 – со слизистых оболочек ЖКТ и 5130

из клинически значимых локусов (зев, кровь, моча, отделяемое конъюнктивы и др.). Проанализированы результаты культуральных исследований 555 проб аутопсийного материала от 147 умерших пациентов отделения ОРИТН (n=61) и ОХРИТН (n=86).

В рамках данной работы впервые показана значимость *M. furfur* в течении инфекционного процесса у новорождённых отделений реанимации и интенсивной терапии. Впервые проведена комплексная сравнительная оценка микробиологических методов диагностики *M. furfur* (культуральный метод с идентификацией по биохимическим показателям и MALDI-TOF-MS, количественная ПЦР): определена роль методов в диагностике грибковых инфекций у новорождённых, вызванных *M. furfur*, показаны преимущества и недостатки каждого из них. Впервые экспериментальным путём изучена чувствительность клинических изолятов *M. furfur* выделенных от новорождённых к антимикотическим препаратам и показана устойчивость к флюконазолу (более 256 мкг/мл) и чувствительность к амфотерицину В (менее 2 мкг/мл). Разработана селективная питательная среда для выделения *M. furfur* из клинического материала, на основе модифицированного агара по прописи Диксона с добавлением флюконазола в качестве селективной добавки с целью подавления роста других дрожжевых грибов. Впервые создана и охарактеризована коллекция штаммов *M. furfur*, выделенных из клинического материала новорождённых и медицинского персонала. Штамм *Malassezia furfur* Y147 депонирован во Всероссийской коллекции микроорганизмов ФГБУН Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина, РАН.

Цель и задачи диссертации адекватны теме исследования и отражают её основное содержание. Выводы и положения выносимые на защиту, логично обоснованы, вытекают из результатов собственных исследований.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные данные способствуют расширению существующих представлений о микробиологической диагностике и профилактике

грибковых инфекций, вызванных *M. furfur* у новорождённых детей отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе хирургического профиля и могут быть использованы в научно-прикладных разработках медицинских учреждений на этапах преддипломной подготовки студентов и постдипломного обучения клинических ординаторов и аспирантов.

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах исследования. Автором изучено этиологическое значение *M. furfur* в развитии и течении инфекционного процесса у новорождённых детей отделений реанимации. Автором проведена комплексная сравнительная оценка микробиологических методов диагностики *M. furfur* (культуральный метод с идентификацией по биохимическим показателям и MALDI-TOF-MS, количественная ПЦР), экспериментально, на средах разработанных с учётом питательных особенностей гриба, изучена чувствительность клинических изолятов *M. furfur* к антимикотическим препаратам, создана и охарактеризована коллекция штаммов *M. furfur*, выделенных из клинического материала новорождённых и медицинского персонала. Также автор участвовал в разработке и внедрении в практическое здравоохранение селективной питательной среды для выделения *M. furfur*.

Характеристика публикаций автора

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (1 из них – в журнале, индексируемом в базе Scopus), 1 – заявка на патент РФ на изобретение.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями ВАК. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключения, списка используемой литературы, выводов, приложений.

Работа изложена на 137 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 26 таблицами, 18 рисунками и 4 приложениями. Указатель литературы состоит из 44 отечественных и 54 зарубежных источников.

Достоинства и недостатки в содержании и в оформлении диссертации

Диссертация Родченко Ю.В. выполнена на высоком научном и методическом уровне. Достоверность результатов выполненных исследований обеспечена постановкой цели и задач, направленных на оптимизацию клинико-лабораторной диагностики и профилактики грибковых инфекций, вызванных *M. furfur* у новорождённых детей отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе хирургического профиля. Диссертация не содержит некорректных заимствований без ссылок на авторов, прошла апробацию, а её результаты были обсуждены и доложены на различных конференциях.

Внедрение результатов работы

Материалы исследования и рекомендации нашли отражение в разработанном алгоритме микробиологического мониторинга, диагностики и профилактики инфекций, вызванных дрожжевыми грибами *M. furfur* у новорождённых, находящихся на выхаживании в отделениях хирургии, реанимации и интенсивной терапии и внедренном, в практику стационара (утверждён заместителем директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России).

Представленные во введении формулировки актуальности, цели, задач, положений, выносимых на защиту, научной новизны и практической значимости работы весьма рациональны и не вызывают возражений. В трёх главах обзора литературы анализируются самые современные данные о *M. furfur*. Каждая глава завершается освещением круга ранее нерешённых вопросов, ответы на которые дают результаты проведённого автором анализа литературы. Выбранные автором методы и методология работы

представляются соответствующими решению задач диссертации достижению её главной цели.

Таким образом, поставленная автором цель и задачи диссертационного исследования успешно выполнены, а положения, выводы и рекомендации, сформулированные на основании полученных результатов, характеризуются высокой степенью научной новизны.

Сформулированные соискателем выводы хорошо обоснованы, оригинальны, соответствуют полученным экспериментальным данным и логически вытекают из обсуждаемого материала. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Родченко Юлии Валериевны на тему «Грибы *Malassezia furfur* у новорожденных отделений хирургии, реанимации и интенсивной терапии: оптимизация микробиологической диагностики», выполненная в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является законченным научно-квалифицированным трудом, содержащим решение важной научной задачи-усовершенствование микробиологической диагностики и профилактике грибковых инфекций, вызванных *M. furfur* у новорождённых детей отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе хирургического профиля.

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 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 Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации обсуждён на заседании секции Ученого Совета «Эпидемиология, микробиология, клиника инфекционных заболеваний» Федерального бюджетного учреждения науки "Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол №5 от «24» декабря 2020 г.).

Главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

доктор биологических наук, профессор
(шифр специальности
03.02.03 - микробиология)


Дмитриев Георгий Александрович

Подпись доктора биол.наук, профессора Дмитриева Г.А. удостоверяю.
Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора,
кандидат медицинских наук


Сафронова Алла Васильевна

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,
г. Москва, 125212, улица адмирала Макарова, д.10. Тел: +7 (495) 452-18-16;
495-452-18-30. E-mail: info@gabrich.ru