

## 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 № 74.01-24/130-2020

решение диссертационного совета от 19 января 2021 года № 3

О присуждении Шаминой Ольге Вячеславовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*» 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.).

Шамина Ольга Вячеславовна, 1992 года рождения, в 2015 году окончила ГБОУ ВПО «Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «медицинская биохимия».

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

С 2020 года Шамина Ольга Вячеславовна 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 «Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*» выполнена в лаборатории микробиологии ФГАОУ «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 Российской детской клинической больницы, заведующий центром.

**Официальные оппоненты:**

- Попов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, лаборатория клинической микробиологии и антимикробной терапии, заведующий лабораторией
- Багирова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, старший научный сотрудник - 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 Шаминой Ольги Вячеславовны «Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*», 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-квалифицированной работой, в которой на основании полученных результатов раскрывается решение важной научной задачи в области клинической микробиологии - описание популяционной структуры и молекулярно-генетических механизмов устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам и колистину, а также оценка бактериального фитнеса колистинрезистентных форм бактерий для контроля антибиотикорезистентности и разработке мер по ее профилактике.

По актуальности темы, новизне полученных 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.02.03 - Микробиология

На автореферат диссертации поступили отзывы от: кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника, Института биологии и

биомедицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород – Гурьева Евгения Леонидовича

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

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 4 опубликованные работы по теме диссертации, общим объемом 1,63 печатных листа, все в рецензируемых научных изданиях и индексируемых в базах Web of Science и Scopus.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. O.V. Shamina, O.A. Kryzhanovskaya, A.V. Lazareva, N.M. Alyabieva, S.V. Polikarpova, O.V. Karaseva, N.A. Mayanskiy. Emergence of a ST307 clone carrying a novel insertion element MITE*Kpn1* in the *mgrB* gene among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from Moscow, Russia // **International Journal of Antimicrobial Agents**. Vol. 55, №2, 2020, P. 1-6

2. О.В. Шамина, О.А. Крыжановская, А.В. Лазарева, Н.М. Алябьева, Н.А. Маянский. Устойчивость карбапенемрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к колистину: молекулярные механизмы и бактериальный фитнес // **Вестник РГМУ**. №3, 2020, С. 11-18.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработано решение актуальной для медицины научной задачи - оценка молекулярной эпидемиологии карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* и изучение механизмов резистентности к карбапенемам и колистину.

Охарактеризована популяционная структура карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*, среди которых доминировали пять глобально распространенных генотипов: ST307, ST395, ST377, ST23 и ST48.

Доказано, что наиболее частым механизмом устойчивости к карбапенемам было носительство ОХА-48-подобных карбапенемаз (92% исследованных изолятов).

Доказано, что для определения чувствительности к колистину следует использовать метод микроразведений.

Выявлено, что 45% карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* обладали устойчивостью к колистину, преимущественно обусловленной повреждением гена *mgrB* вставочными элементами. Впервые был выявлен и описан новый вставочный элемент с инвертированными повторами МПЕК $\beta$ 1.

Доказано, что устойчивость к колистину не влияет на кинетику роста карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*, однако большинство колистинрезистентных изолятов обладало сниженной конкурентоспособностью относительно колистинчувствительных изолятов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: применительно к проблеме диссертации результативно использованы современные, сертифицированные методы исследования, которые характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью, а также методы статистической обработки данных.

Собранная коллекция карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* с подробным описанием фенотипа и генотипа каждого изолята может быть применена в дальнейших исследованиях.

Изучена молекулярная эпидемиология *K. pneumoniae*, что позволило выявить доминирование определенных генетических линий в г. Москве, и генотип-ассоциированные механизмы устойчивости к карбапенемам.

Раскрыт тип ряда карбапенемаз *K. pneumoniae* (OXA-48, OXA-244, NDM-1 и KPC-3), используемых при разработке новых антимикробных препаратов с учетом потенциальных мишеней их действия.

Изучены хромосомные мутации в генах *mgrB*, *pmrA* и *pmrB*, приводящие к возникновению устойчивости к колистину. Изучена взаимосвязь между устойчивостью к колистину и бактериальным фитнесом колистинрезистентных *K. pneumoniae*. Описанная последовательность вставочного элемента MITE*KpnI*, внесенная в международные базы данных (GenBank и ISfinder), стала референсной для поиска аналогичных вставочных элементов. Полученные знания дополняют представления о развитии резистентности к колистину в бактериальной популяции *K. pneumoniae*, сведения о физиологии бактерий и биологических затратах при формировании резистентности.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:** результаты исследований и разработок внедрены в диагностическую и научно-исследовательскую работу подразделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, а также используются в учебной программе кафедры общей патологии медико-биологического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Согласно полученным результатам могут быть сформированы подходы к выбору антимикробной терапии в зависимости от фенотипических

особенностей и молекулярно-генетических механизмов резистентности к карбапенемам и колистину, присущих определенному изоляту *K. pneumoniae*.

Представлены практические рекомендации по применению результатов, полученных в процессе изучения коллекции карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*, которые внедрены в клиническую практику для повышения эффективности этиотропной терапии.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов будут использованы в дальнейших научно-исследовательских работах, посвященных эволюции карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:** результаты получены при использовании современного сертифицированного оборудования и компьютерных программ. Использованные микробиологические и молекулярно-генетические методы применялись в соответствии с поставленными задачами. Все это позволило получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью.

Глубокий анализ научной литературы, посвященный изучаемой проблематике, позволил провести исследование на основании общенаучных и специфических методов. Полученные результаты согласуются с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными (как отечественными, так и иностранными) по рассматриваемой тематике.

Использованы современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем исследования достаточен для формирования заключения.

Установлено, что значительная часть полученных в работе результатов опубликовано автором впервые.

**Личный вклад соискателя состоит в том,** что автор самостоятельно выполнил молекулярно-генетическую часть исследования, принимал участие в микробиологической части исследования, мультилокусном сиквенс-типировании и полногеномном секвенировании. Автором исследован бактериальный фитнес (построение кривых роста и изучение конкурентоспособности) колистинрезистентных штаммов. Проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

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.

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 человека (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 Шаминой Ольге Вячеславовне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель

диссертационного совета

Афанасьев Максим Станиславович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич

«21» января 2021 года