

**Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Директор ФБУН «Казанский
научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии»
доктор медицинских наук**



В.Б. Зиятдинов

2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Шаминой Ольги Вячеславовны «Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – Микробиология.

Актуальность темы исследования

Klebsiella pneumoniae входит в число главных возбудителей оппортунистических инфекций, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью. Сложность в подборе препаратов для лечения данных инфекций обусловлена наличием у *K. pneumoniae* механизмов резистентности, особенно у клонов высокого риска, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Циркуляция таких клонов может сопровождаться вспышками инфекционных заболеваний с высоким уровнем смертности.

Особую обеспокоенность вызывает резистентность карбапенемам, а также к колистину как к антибиотику резерва, обладающего активностью в отношении карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*. Интенсивное его использование привело к появлению колистинрезистентных форм бактерий.

В связи с этим диссертационное исследование Шаминой О.В., в котором она исследовала популяционную структуру, молекулярные механизмы резистентности к карбапенемам и к колистину, а также проанализировала влияние резистентности к колистину на физиологию бактерий, является актуальным и перспективными.

Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Шаминой Ольги Вячеславовны на тему: «Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*» выполнена в рамках научно-исследовательской работы в рамках комплексной программы в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (№ государственной регистрации № АААА-А19-119012590195-1). Работа включает в себе комплексное исследование по выявлению молекулярно-генетических и фенотипических свойств антибиотикорезистентных грамотрицательных возбудителей оппортунистических инфекций в педиатрической практике.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором получены новые данные о популяционной структуре карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*: было выявлено доминирование пяти глобальных клонов высокого эпидемического риска, относящихся к ST23, ST48, ST307, ST377 и ST395 и обладающих высоким уровнем устойчивости к колистину. Впервые установлено, что в популяции карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* группа ОХА-48-подобных карбапенемаз представлена карбапенемазами типа ОХА-48 и ОХА-244.

Автором проанализированы механизмы устойчивости к колистину, в результате чего было выявлен наиболее характерный для *K. pneumoniae* хромосомный механизм, а именно повреждение гена *mgrB* вставочными элементами. В ходе исследования был описан новый, ранее неизвестный миниатюрный мобильный элемент с инвертированными повторами *MITEKpn1*, который способен встраиваться в различные участки бактериальной хромосомы. Автором впервые проведена оценка влияния устойчивости к колистину на бактериальный фитнес карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*.

Автором был выполнен анализ геномов, проведенный при помощи секвенирования нового поколения, что позволило выявить дополнительные детерминанты резистентности у карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*.

Использование автором современных, сертифицированных методов исследования в соответствии с международными рекомендациями свидетельствует о достоверности результатов работы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы новые данные значимы в научном и прикладном отношении. Созданная и охарактеризованная коллекция карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae*, депонированная в международные базы данных нуклеотидная последовательность нового, ранее неизвестного миниатюрного мобильного элемента с инвертированными повторами *MITEKpn1*, а также новые данные по бактериальному фитнесу колистинрезистентных изолятов *K. pneumoniae* могут быть использованы в научных и практических целях. Исследование популяционной структуры генотипов карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* при помощи метода MLST позволило установить их взаимосвязь с международными клонами высокого эпидемического риска, а также выявить эндемичные клоны.

Результаты исследований и разработок внедрены в научно-исследовательскую и работу лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии и лаборатории микробиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, используются в учебной программе кафедры общей патологии медико-биологического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также внедрены в диагностическую 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.

Личный вклад автора

Диссертационная работа и автореферат являются самостоятельным научным трудом автора. Личный вклад автора заключался в формировании и формулировании целей и задач работы, обзоре данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования. Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, заключалось в проведении молекулярно-генетической части исследования (выделение ДНК, постановка ПЦР, учет и интерпретация результатов ПЦР, подготовка образцов для секвенирования, интерпретация результатов секвенирования).

Автор принимал непосредственное участие в проведении микробиологической части исследования совместно с сотрудниками лаборатории микробиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ. Мультилокусное сиквенс-типирование культур *K. pneumoniae* и секвенирование генов по методу Сэнгера проводилось соискателем совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии и лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ. Полногеномное секвенирование проводилось соискателем совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. Исследование бактериального фитнеса осуществлялась соискателем совместно с научным руководителем, д.м.н., профессором РАН Маянским Н.А. и сотрудниками лаборатории микробиологии и лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ.

Автором выполнена статистическая обработка, анализ, трактовка и обобщение полученных данных, сформулированы выводы. Соискатель является первым автором публикаций по материалам работы.

Соответствие специальности

Диссертационная работа Шаминой О.В. «Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*» соответствует специальности 03.02.03 – Микробиология.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Шаминой О.В. могут быть внедрены в работу научных, клинико-диагностических, а также микробиологических лабораторий. Полученные данные используются в работе 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.

Публикации по теме диссертации

Результаты настоящей диссертации изложены в 4 статьях в журналах из перечня рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии и реферируемых базой данных Scopus и Web of Science. Одна из статей опубликована в журнале, входящем в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору SJR.

Содержание диссертации и степень ее завершенности

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста. Введение раскрывает актуальность темы, исходя из которой, сформирована цель и задачи исследования, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Также во введении приведены положения, выносимые на защиту, методология исследования, личный вклад автора и публикации. Далее следует пять глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования и результаты собственных исследований. В заключении соискатель анализирует полученные результаты, формулирует выводы и практические рекомендации, описывает перспективы дальнейшей разработки темы. Библиографический указатель включает 159 источников литературы, в том числе 19 ссылок на отечественных авторов и 140 ссылок на зарубежных авторов. Завершающая часть работы включает приложение с подробным описанием каждого исследованного изолята *K. pneumoniae*.

Замечания

В ходе прочтения работы возникли вопросы к диссертанту:

1. В описанной коллекции карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* одним из доминирующих сиквенс-типов являлся ST307, выявленный у 29% изолятов. Известны ли эпидемиологические данные о распространенности данного сиквенс-типа в мире?
2. Почему при выявлении механизмов резистентности к колистину не были исследованы другие варианты гена *mcr-1* (*mcr-2*, 3...9)?

Однако следует отметить, что указанные выше вопросы не принципиальны и не снижают высокого уровня диссертационной работы О.В. Шаминой, которая является самостоятельным законченным научным исследованием.

Заключение

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.

Отзыв на диссертацию Шаминой О.В. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 6 от 26.11.2020).

Доктор медицинских наук,
03.02.03 – микробиология (медицинские науки),
заместитель директора по
инновационному развитию
ФБУН «Казанский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии»
Роспотребнадзора РФ
30.11.2020

Г.Ш. Исаева

Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д.67; 8 (843) 236-67-81; e-mail: kniem@mail.ru,

Подпись заверяю
Начальник ОК

01.12.2020

