

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.34 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 № 74.01-07/181-2024

решение диссертационного совета от 18 марта 2025 года № 6

О присуждении Садеевой Зульфиге Закиевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Характеристика грамотрицательных бактерий, выделенных из крови и ликвора у детей» в виде рукописи по специальности 1.5.11. Микробиология принята к защите 28 декабря 2024 года протокол № 36 диссертационным советом ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024г.).

Садеева Зульфигя Закиевна 1995 года рождения в 2018 году окончила ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет, г. Тула по специальности «лечебное дело».

С 2020 года работает младшим научным сотрудником лаборатории молекулярной микробиологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Диссертация «Характеристика грамотрицательных бактерий, выделенных из крови и ликвора у детей» по специальности 1.5.11.

Микробиология выполнена в лаборатории молекулярной микробиологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Лазарева Анна Валерьевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория микробиологии, заведующая лабораторией.

Официальные оппоненты:

- Попов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий микробиологической (бактериологической) лабораторией, врач-бактериолог;
- Сухорукова Марина Витальевна, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией микробиологии и антибактериальной терапии – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Смоленск в своем положительном отзыве, подписанном член-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором

Козловым Романом Сергеевичем - ректором, указала, что 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 24.05.2024 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24.05. 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Садеева Зульфира Закиевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 Микробиология.

По результатам исследования автором опубликована 21 работа, общим объемом 3,4 печатных листа, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 2 иные публикации по результатам исследования, 15 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Характеристика *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей / З.З. Садеева, И.Е. Новикова, Н.М. Алябьева, А.В. Лазарева, О.В. Карасева, А.П. Фисенко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 309-321. [Scopus]., оригинальная, авторский вклад определяющий.
2. *Acinetobacter baumannii* при инфекциях кровотока и центральной нервной системы у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: молекулярно-генетическая характеристика и клиническая значимость / З.З. Садеева, И.Е. Новикова, Н.М. Алябьева, А.В. Лазарева, Т.М. Комягина, О.В. Карасева, М.Г. Вершинина, А.П. Фисенко // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 289-301. [Web of Science, Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.
3. Бактериемии и инфекции ЦНС у детей, ассоциированные с *Klebsiella pneumoniae*: молекулярно-генетическая характеристика и клинические особенности / З.З. Садеева, И.Е. Новикова, А.В. Лазарева, Н.М. Алябьева, О.В. Карасева, О.Г. Янюшкина, М.Г. Вершинина, А.П. Фисенко // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 6. – С. 1117-1128. [Web of Science, Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом микробиологии и антимикробной терапии ФНБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва - Клясовой Галины Александровны; доктора биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук», г.Москва - Михайловича Владимира Михайловича; кандидата медицинских наук, заведующего бактериологической лабораторией ГБУЗ города Москвы «Городская

клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы» - Поликарповой Светланы Вениаминовны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Смоленск выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области микробиологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в исследовании популяционной структуры и молекулярно-генетических маркеров антибиотикорезистентности и вирулентности грамотрицательных бактерий.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что в спектре микроорганизмов, выделенных из крови и ликвора у детей, преобладали коагулазо-негативные стафилококки, из грамотрицательных бактерий преобладали *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. При определении чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) определено, что большинство изученных изолятов бактерий имеют высокий уровень резистентности к АМП разных групп, в том числе к карбапенемам и полимиксидам. Доказано преобладание штаммов с фенотипами множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ, ШЛУ). Выявлено, что 25% изолятов *K. pneumoniae* и 24% изолятов *A. baumannii* проявляли устойчивость к колистину.

Доказано, что среди изолятов *A. baumannii* продуцентами карбапенемаз группы ОХА-40 являются представители генотипов ST944^{Oxf}, ST1104^{Oxf}, ST1550^{Oxf}, ST450^{Oxf}, а карбапенемаз группы ОХА-23 – ST1102^{Oxf} и ST2063^{Oxf}.

Доказано доминирование генотипов ST307, ST395 у изолятов *K. pneumoniae* и установлено, что основным механизмом устойчивости к карбапенемам является продукция OXA-48. В популяционной структуре изолятов *P. aeruginosa* преобладали представители генотипов ST654 и ST235, основной детерминантой устойчивости к карбапенемам является металло- β -лактамаза VIM. Показано, что генотипический состав *S. marcescens* представлен 6 основными генотипическими группами. У карбапенемрезистентных изолятов чаще всего отмечено сочетание двух карбапенемаз OXA-48 и NDM.

Выявлено, что у грамотрицательных изолятов бактерий, выделенных из образцов крови и ликвора, широко распространены различные гены патогенности, отвечающие за формирование биопленок, наличие сидерофоров, продукцию токсинов и различных гидролаз. При этом наличие факторов вирулентности у большинства изолятов сочетается с МЛУ.

Показано, что изоляты *K. pneumoniae* и *S. marcescens* формировали преимущественно биопленки умеренной интенсивности, *P. aeruginosa* – сильной, *A. baumannii* – слабой. Доказано, что МПК меропенема для биопленочных форм *A. baumannii* значимо выше, чем МПК меропенема для планктонных форм. Выявлено, что значительная часть изученных изолятов с умеренной и сильной интенсивностью формирования биопленок проявляли МЛУ и ШЛУ.

Доказана высокая частота летальных исходов при бактериемиях и инфекциях кровотока, ассоциированных с грамотрицательными патогенами.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Полученные результаты позволили определить генетические механизмы устойчивости к β -лактамам у приоритетных грамотрицательных возбудителей инфекции кровотока/ЦНС у детей. Эти данные необходимы для оптимального подбора АМП и преодоления антибиотикорезистентности. Данные об эпидемиологической структуре приоритетных грамотрицательных патогенов, выделенных из проб крови и ликвора позволяют сформировать представления о популяционной 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, типичные факторы вирулентности и клональную принадлежность. Стоит отметить ценность полученных данных о молекулярно-генетических свойствах бактерий, приводящих к устойчивости к карбапенемам и полимиксинам, поскольку эти группы АМП являются последней линией терапии при инфекциях, вызванных бактериями с МЛУ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

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».

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. Полученные данные могут быть использованы в работе специализированных лабораторий для повышения эффективности определения чувствительности микроорганизмов к АМП, проведения

мониторинга распространенности генов устойчивости к АМП и факторов вирулентности с целью снижения заболеваемости и смертности от инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки. Исследование выполнено на высоком методическом уровне в соответствии с международными рекомендациями. В работе использованы современные микробиологические, масс-спектрометрические, спектрофотометрические, молекулярно-генетические методы. Результаты микробиологических методов сопоставимы с данными молекулярно-генетических исследований, что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Все средства измерения, применявшиеся в работе, проходили регулярную метрологическую поверку.

Теория диссертации основана на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными. Задачи работы поставлены адекватно, с применением статистического подсчёта и анализом современной отечественной и зарубежной научной литературы (342 источника). В процессе исследования на всех этапах использованы общенаучные методы. Выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, а том числе 4 работы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

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.

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 от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.).

В ходе защиты членом совета профессором Мироновым А.Ю. были заданы вопросы, касающиеся спектра микроорганизмов, выделенных в ходе исследования, методологии исследования. На вопросы члена совета Садеева З.З. дала исчерпывающие ответы. После были заданы вопросы профессором Несвижским Ю.В. о практическом значении диссертационного исследования, его использования в клинической практике и методологии исследования. На все вопросы диссертант дал исчерпывающие пояснения. Далее были заданы вопросы членом диссертационного совета доцентом Цымбал А.А. о клинических особенностях изученных случаев бактериемии и применяемой антибактериальной терапии. На вопросы члена совета Садеева З.З. дала исчерпывающие ответы.

После, слово было предоставлено официальному оппоненту Попову Дмитрию Александровичу, который отметил достоинство и актуальность, а

также высокий научный и методологический уровень диссертационной работы, ее практическую и теоретическую значимость.

Официальный оппонент Сухорукова Марина Витальевна в своем выступлении отметила большую теоретическую и практическую значимость диссертационной работы, ее несомненную актуальность и своевременность.

Научный секретарь Калюжин О.В. зачитал положительный отзыв ведущей организации.

На заседании 18 марта 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи по изучению популяционной структуры и молекулярно-генетических маркеров антибиотикорезистентности и вирулентности у грамотрицательных бактерий, выделенных их крови и ликвора у детей, присвоить Садеевой Зульфиге Закиевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 18 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали, за присуждение ученой степени - 12, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Болевич Сергей Бранкович

Калюжин Олег Витальевич

«20» марта 2025 года