

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.046.01 НА БАЗЕ 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 ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 11 февраля 2021 г. № 1.

О присуждении Егоровой Светлане Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

**Диссертация** «Мониторинг чувствительности бактерий рода *Salmonella* к антибиотикам с учетом молекулярных механизмов резистентности» по специальности 03.02.03 – микробиология принята к защите 05.11.2020 протокол № 2 диссертационным советом Д 208.046.01 на базе 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 (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714 / нк «О советах по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 г., приказ № 1577 / нк от 16.12.2016 част. изм.

**Соискатель** Егорова Светлана Александровна, 1972 года рождения. В 1995 году окончила Санкт-Петербургскую государственную медицинскую академию имени И.И. Мечникова по специальности «Медико-профилактическое дело». В 1996 г. поступила на работу в лабораторию сальмонеллезов научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера на должность младшего научного сотрудника, с 2015 г. и по настоящее время занимает должность старшего научного сотрудника лаборатории кишечных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Характеристика бактерий рода *Klebsiella*, выделенных при дисбиозах кишечника» по специальности 03.00.07 – микробиология защитила в 2007 году в диссертационном совете, созданном на базе государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Диссертация выполнена в лаборатории кишечных инфекций федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научный консультант:** Кафтырева Лидия Алексеевна – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; лаборатория



кишечных инфекций; заведующая лабораторией.

**Официальные оппоненты:** Суворов Александр Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», отдел молекулярной микробиологии, заведующий отделом; Припутневич Татьяна Валерьевна – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, директор института; Багирова Наталия Сергеевна – доктор медицинских наук (14.00.14 – онкология, 03.00.07 – микробиология), федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, микробиологическая лаборатория, старший научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (г. Нижний Новгород) в своем положительном заключении, подписанном д.б.н., доцентом Соловьевой Ириной Владленовной (ведущий научный сотрудник, лаборатория микробиома человека и средств его коррекции, заведующая), указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема совершенствования мониторинга чувствительности бактерий рода *Salmonella*, возбудителей инфекций общих для человека и животных, к антибиотикам путем внедрения новых методических подходов к детекции механизмов резистентности, позволяющих выявлять циркуляцию штаммов международных клонов высокого риска, включая возбудителя брюшного тифа.

**Соискатель имеет** 45 работ, опубликованных по теме диссертации, из них 14 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 12 – в других рецензируемых изданиях, 12 тезисов в рецензируемых изданиях и 7 тезисов – в материалах конференций, 2 патента на изобретения РФ, 3 свидетельства о регистрации баз данных, 1 свидетельство о регистрации программы ЭВМ, 3 методических и клинических рекомендации. Общий объем научных публикаций по теме диссертации составляет 185 страниц и авторским вкладом – 150 страниц.

Наиболее значимые работы: 1). Кафтырева, Л.А. Особенности резистентности к антимикробным препаратам возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного на территории Российской Федерации в 2005-2016 гг. / Л.А. Кафтырева, С.А. Егорова, М.А. Макарова, С.В. Тюленев, Г.Ф. Трифонова, О.В. Калинина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 2 (63). – С. 14-19; 2). Егорова, С.А. Методические особенности определения чувствительности штаммов *Salmonella* к антимикробным препаратам / С.А. Егорова, Л.А. Кафтырева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 6. – С. 368-375; 3). Егорова, С.А. Устойчивость к антимикробным препаратам и клинически значимые механизмы резистентности штаммов *Salmonella*, выделенных в 2014-2018 гг. в Санкт-Петербурге, Россия / С.А. Егорова, Л.А. Кафтырева, Л.В. Сужаева, А.В. Забровская, Е.В.



Войтенкова, З.Н. Матвеева, Ю.В. Останкова, И.В. Лихачев, Н.В. Сатосова, Р.В. Кицбабашвили, Е.В. Смирнова, Л.И. Семченкова, Т.Е. Быстрая, С.Е. Сокольник, Н.П. Уткина, Л.Ю. Сихандо // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 10. – С. 620-626; 4). Егорова, С.А. Современные методы субтипирования сальмонелл при расследовании вспышек сальмонеллезов / С.А. Егорова, К.В. Кулешов, Л.А. Кафтырева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 3. – С.36-42; 5). Egorova, S.A. The antimicrobial susceptibility, resistance mechanisms and phylogenetic structure of *S. Typhi* isolated in 2005-2018 in the Russian Federation / S.A. Egorova, K.V. Kuleshov, L.A. Kaftyreva, Z.N. Matveeva // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10, № 1. – С. 99-110; 6). Егорова, С.А. Современные тенденции развития устойчивости бактерий рода *Salmonella* к клинически значимым антимикробным препаратам / С.А. Егорова, Л.А. Кафтырева, В.В. Помазанов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 308- 315; 7). Кафтырева, Л.А. Детекция международных клонов высокого риска *Salmonella* и *Escherichia coli*, возбудителей заболеваний, передающихся с пищевыми продуктами, в Российской Федерации / Л.А. Кафтырева, С.А. Егорова, М.А. Макарова // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10, № 3. – С. 565-569.

**На диссертацию и автореферат поступило 6 положительных отзывов без замечаний от:**  
1) д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Куличенко А.Н., директора ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора; 2) д.м.н., профессора Подколзина А.Т., заместителя директора по эпидемиологии, руководителя лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии острых кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 3) д.м.н., профессора Сбойчакова В.Б., профессора кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России; 4) д.м.н., доцента Тапальского Д.В., заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; 5) д.м.н. Азизова И.С., старшего научного сотрудника НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; 6) д.м.н. Шпынова С.Н., главного научного сотрудника лаборатории зоонозных инфекций отдела природно-очаговых бактериальных инфекций ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. В отзывах отмечено, что в ходе исследования получены данные о чувствительности и устойчивости бактерий рода *Salmonella* к антибиотикам, установлены ведущие хромосомные и плазмидные механизмы антибиотикорезистентности, изучена филогенетическая структура возбудителя брюшного тифа, усовершенствованы фенотипические и молекулярно-генетические методы детекции клинически значимой резистентности к антибиотикам у штаммов *Salmonella*.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в вопросах изучения биологических свойств энтеробактерий, включая сальмонеллы, резистентности микроорганизмов к антибиотикам, использования молекулярно-генетических методов для характеристики микроорганизмов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция мониторинга чувствительности сальмонелл к антибиотикам, учитывающая молекулярные механизмы резистентности и филогенетические



особенности возбудителей, направленная на снижение риска возникновения и распространения устойчивых штаммов. Предложено перспективное направление для дальнейших исследований в области эпидемиологии инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к антибиотикам сальмонеллами – ведущим этиологическим агентом, вызывающим крупные международные «пищевые» вспышки и способных к широкому эпидемическому распространению. Доказано вовлечение Российской Федерации в глобальную экспансию штаммов сальмонелл, принадлежащих к международным клонам высокого риска, что свидетельствует о необходимости участия Российской Федерации в глобальных программах по предупреждению и ограничению распространения антибиотикорезистентности. Введены представления о том, что детекция клинически значимых механизмов резистентности является неотъемлемой частью мониторинга чувствительности сальмонелл к антибиотикам в рамках эпидемиологического надзора за сальмонеллезом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана необходимость включения в мониторинг сальмонеллезных инфекций молекулярно-генетических методов, что позволяет значительно расширить знания о глобальной циркуляции международных полирезистентных генетических линий сальмонелл. Доказано, что эволюция «российской» популяции *Salmonella* Typhі следует мировым тенденциям развития возбудителя брюшного тифа как в отношении формирования устойчивости к антибиотикам, так и в отношении эволюции филогенетической структуры. Дополнены имеющиеся сведения о биологических свойствах сальмонелл, путем оценки с одной стороны активности антибиотиков различных классов в отношении этого возбудителя, а с другой стороны – ответной реакции микроорганизма посредством приобретения хромосомных и плазмидных механизмов резистентности, что способствует более полному пониманию взаимоотношений «возбудитель/антимикробный препарат». Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс культуральных, молекулярно-генетических и биоинформатических методов, позволивший получить данные об уровнях устойчивости сальмонелл к антибиотикам, генетическом семействе продуцируемых сальмонеллами бета-лактамаз, однонуклеотидных заменах в хромосомных генах, обуславливающих устойчивость к хинолонам, филогенетической структуре популяции возбудителя брюшного тифа, и доказать необходимость использования молекулярно-генетических методов в рамках мониторинга сальмонеллезом. Изложены достоверные данные, характеризующие хромосомные и плазмидные механизмы резистентности сальмонелл к антибиотикам, что значительно расширяет представления о биологических свойствах возбудителей инфекций общих для человека и животных. Раскрыта необходимость концепции «единого здравоохранения», включающей межведомственное взаимодействие специалистов в области медицины, ветеринарии и сельского хозяйства, а также научно обоснованные подходы к проведению мониторинга чувствительности/устойчивости к антибиотикам у штаммов *Salmonella* в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезом. Изучена взаимосвязь фенотипов и молекулярных механизмов резистентности и проведена модернизация алгоритмов фенотипической детекции клинически значимой резистентности у штаммов сальмонелл в рутинной практике бактериологических лабораторий.



Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что получены 2 патента на изобретения РФ: «Штамм бактерий *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi B-8453 с устойчивостью низкого уровня к фторхинолонам, используемый в качестве контрольного штамма для фенотипических и молекулярных исследований при диагностике брюшного тифа» (№ 2707548 от 27.11.2019 г.); «Штамм бактерий *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi в качестве контрольного штамма для фенотипических и молекулярных исследований при диагностике брюшного тифа» (№ 2707925 от 02.12.2019 г.). Разработаны методические и клинические рекомендации, которые внедрены в практическое здравоохранение на федеральном уровне: «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» версия 2014 года; «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» версия 2015 года; «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» версия 2018 года. Определены перспективы практического использования данных о чувствительности и механизмах резистентности российских штаммов сальмонелл к антибиотикам и выявленных клонах высокого риска для участия в международных программах надзора за антибиотикорезистентностью возбудителей, общих для человека и животных. Созданы три базы данных, включающие уникальные фенотипических и молекулярно-генетических исследований штаммов сальмонелл: «S.Typhi-Museum: биологические свойства возбудителя брюшного тифа» (№ 2019621507 от 27.08.2019 г.), «S. Typhi-Museum: молекулярные детерминанты резистентности» (№ 2020620406 от 03.03.2020 г.) и «*Salmonella*-Museum: антибиотикочувствительность и механизмы резистентности» (№ 2019622278 от 06.12.2019 г.). Представлены алгоритмы детекции механизмов резистентности, позволяющие повысить эффективность выявления устойчивых к антибиотикам штаммов сальмонелл, антимикробной терапии и снизить риски формирования и распространения резистентных штаммов, которые внедрены в работу бактериологических лабораторий инфекционных стационаров для детей и взрослых г. Санкт-Петербург: ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова», ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца». Представлены предложения относительно совершенствования различных этапов мониторинга устойчивости к антибиотикам у штаммов сальмонелл, касающиеся выбора индикаторных препаратов, алгоритмов тестирования и оценки результатов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что объем выборки изученных штаммов микроорганизмов является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, исследования проведены на высоком научно-методическом уровне. В ходе выполнения диссертационной работы изучена чувствительность к антибиотикам 299 штаммов *Salmonella* Typhi и 746 штаммов *Salmonella* других сероваров. Теория исследования построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Идея базируется на анализе и обобщении экспериментальных данных, использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Установлено, что большинство результатов исследования согласуется с результатами других отечественных и зарубежных авторов и дополняют их. Используются общепринятые и сертифицированные методы



исследования, современные методы статистической и биоинформатической обработки результатов.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования. Автором на основе анализа литературы сформулированы цель, задачи, выбраны методы исследования, лично проведены бактериологические исследования, изучена чувствительность к антибиотикам штаммов сальмонелл с последующим анализом и интерпретацией полученных данных, проведена молекулярно-генетическая детекция механизмов резистентности, разработаны алгоритмы фенотипического скрининга резистентности, обобщены, статистически обработаны и проанализированы результаты исследования, сформулированы научные положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены основные публикации по результатам исследования, оформлены патенты, созданы электронные базы данных, депонированы штаммы и нуклеотидные последовательности. Молекулярно-генетическое типирование штаммов проведено совместно с сотрудниками ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера к.м.н., с.н.с М.А. Макаровой, д.б.н., заместителем директора по инновационной работе А.В. Семеновым, к.б.н., с.н.с. Ю.В. Останковой; биоинформатическая обработка данных – совместно с сотрудником ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора к.б.н., с.н.с. К.В. Кулешовым.

На заседании 11 февраля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Егоровой Светлане Александровне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 14 докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор



Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
12.02.2021

Борисова Ольга Юрьевна