

Заключение комиссии Диссертационного совета Д 208.046.01 при Федеральном бюджетном учреждении 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 докторской диссертации Егоровой Светланы Александровны на тему: «Мониторинг чувствительности бактерий рода *Salmonella* к антибиотикам с учетом молекулярных механизмов резистентности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Научный консультант:

Кафтырева Лидия Алексеевна - доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), заведующая лабораторией 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.

Диссертационная работа Егоровой С.А. соответствует специальности 03.02.03-микробиология (медицинские науки).

Работа посвящена изучению чувствительности и молекулярных механизмов устойчивости к антибиотикам штаммов *Salmonella*, к клинически значимым антибиотикам, механизмов резистентности и филогенетической характеристике штаммов *Salmonella*, выделенных в РФ, включая возбудителя брюшного тифа. В ходе проведенного исследования Егоровой С.А. получены новые данные о распространенности устойчивых к антибиотикам штаммов сальмонелл в РФ, показан рост резистентности к клинически значимым антибиотикам в последние годы. Изучены механизмы резистентности к бета-лактамам и хинолонам у штаммов сальмонелл: выявлены бета-лактамазы различных генетических семейств и хромосомные мутации. Установлено, что на территории РФ циркулируют штаммы сальмонелл, принадлежащие к международным резистентным клонам высокого риска. Дана полная характеристика популяции возбудителя брюшного тифа по уровням чувствительности к антибиотикам, определено филогенетическое положение «российских» штаммов в глобальной популяции *S. Typhi*.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании результатов исследования показано новое направление в проведении надзора за сальмонеллезами – мониторинг клинически значимых молекулярных механизмов антибиотикорезистентности и детекция штаммов *Salmonella* международных клонов высокого риска, что позволяет ограничить их завоз и распространение на территории Российской Федерации и способствует более полному пониманию процессов эволюции резистентности в глобальной популяции бактерий рода *Salmonella*.

Практическая значимость заключается в том, что разработаны научно обоснованные алгоритмы фенотипической детекции клинически значимых механизмов резистентности, которые повышают достоверность исследования в бактериологических лабораториях. Предложен перечень препаратов для тестирования штаммов сальмонелл в рамках мониторинга чувствительности к антибиотикам, направленный на детекцию механизмов резистентности и позволяющий выявлять штаммы международных резистентных клонов высокого риска. Обоснована эффективность метода SNP-типирования при осуществлении надзора за брюшным тифом, показаны тенденции антибиотикоустойчивости и эволюция возбудителя. На основании выявленной высокой активности, цефалоспорины расширенного спектра и азитромицин рекомендованы для эмпирической терапии брюшного тифа. Созданные автором базы данных (свидетельства о регистрации № 2019621507, 2020620406, 2019622278) могут быть использованы для коррекции эмпирической терапии, а также в рамках эпидемиологического надзора за сальмонеллезам. Программа для ЭВМ «Сборно-аналитическая система Энтерус» (№ 2019611524), разработанная автором, может быть использована в бактериологических лабораториях для сбора и анализа информации. Штаммы, депонированные в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск», предназначены для контроля различных этапов изучения устойчивости штаммов сальмонелл к антимикробным препаратам (В-7744, В-8314, В-8452, В-8453, В-8463, В-8464, В-8654, В-8655, В-8861-В8868, В-9042-9058). Рекомендации по скринингу устойчивости к хинолонам у штаммов *Salmonella* учтены при разработке российских методических и клинических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версии 2014, 2015 и 2018 гг.). Результаты диссертационной работы внедрены в образовательный процесс кафедры медицинской микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ в дополнительные профессиональные программы повышения квалификации врачей по специальности «Бактериология» (акт внедрения от 08.06.2020). Алгоритмы детекции механизмов резистентности, разработанные автором, внедрены в работу специализированной центральной бактериологической лаборатории СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» (акт внедрения от 11.06.2020), клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова» (акт внедрения от 10.06.2020), бактериологического отдела клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца» (акт внедрения от 04.06.2020).

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований, применение современных, объективных микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования, формулирование результатов на основе

принципов доказательной медицины. Научные положения и выводы, сформулированные Егоровой С.А., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Результаты проверки с помощью системы «Антиплагиат» показал, что оригинальность текста составляет 99,04% (82,05% – оригинальный текст, 16,99% – самоцитирование автора в собственных публикациях).

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 11 конференциях всероссийского (в том числе с международным участием) и регионального уровней. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, из них 14 статей в рецензируемых изданиях (3 статьи в журналах, размещенных на платформе Scopus, 5 статей - Web of Science), 12 тезисов в рецензируемых изданиях, 12 статей в других изданиях, 7 тезисов в материалах конференций. Получено 2 патента на изобретение, 3 свидетельства о регистрации базы данных. Материалы диссертации использованы при разработке трех методических и клинических рекомендаций.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета Д 208.046.01.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить 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 (ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора). Согласие ведущей организации имеется.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Суворов Александр Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), профессор, заведующий отделом молекулярной микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»)

Припутневич Татьяна Валерьевна – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России)

Багирова Наталия Сергеевна – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), старший научный сотрудник микробиологической лаборатории Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Согласие оппонентов имеется.

Заключение: комиссия Диссертационного совета Д 208.046.01 рекомендует диссертацию **Егоровой Светланы Александровны** «Мониторинг чувствительности бактерий рода *Salmonella* к антибиотикам с учетом молекулярных механизмов резистентности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03-микробиология к приему к защите.

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета Д 208.046.01:

Председатель:

Главный научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ



С.С. Афанасьев

Члены комиссии:

Главный научный сотрудник, Руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора доктор медицинских наук, профессор



О.Ю. Борисова

Главный научный сотрудник, Руководитель микробиологического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора доктор медицинских наук, профессор



А.Ю. Миронов

Заведующий отделом клинической фармакологии с центром клинических исследований ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор



С.Д. Митрохин

Директор ОАО «Институт инженерной иммунологии» доктор медицинских наук, профессор



С.Ю. Пчелинцев