

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 Макаровой Марии Александровны на тему: «Гетерогенность популяции патогенных *Escherichia coli* – возбудителей кишечных инфекций и заболеваний внекишечной локализации» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Научный консультант:

Нарвская Ольга Викторовна - доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики 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 Макаровой М.А. соответствует специальности 03.02.03-микробиология (медицинские науки).

Работа посвящена изучению генетического разнообразия, патогенного потенциала, устойчивости и механизмов резистентности к клинически значимым антимикробным препаратам популяции *E. coli*, вызывающих диарейные заболевания и инфекции внекишечной локализации, включая *E. coli*, колонизирующие кишечник человека. В ходе проведенного исследования Макаровой М.А. получены новые данные о гетерогенности циркулирующих в РФ диареогенных *E. coli*, распространенности энтероаггративных *E. coli*, вызывающих острые кишечные заболевания и инфекции мочевыводящих путей. Впервые представлена комплексная характеристика штаммов *E. coli* - возбудителей заболеваний внекишечной локализации, свидетельствующая о генетической вариабельности, ассоциируемой с патогенным потенциалом развития хронического течения болезни и жизнеугрожающих состояний. Установлен высокий уровень резистентности к клинически значимым антибиотикам в популяции патогенных *E. coli* и колонизирующих кишечник здоровых лиц. Изучены механизмы резистентности штаммов *E. coli* к бета-лактамам: выявлены бета-лактамазы различных генетических семейств со значимым доминированием СТХ-М. Установлено, что на территории РФ циркулируют штаммы *E. coli*, принадлежащие к международным патогенным и резистентным клоном высокого риска, вызывающим острые кишечные инфекции, внутри - и внебольничные заболевания внекишечной локализации.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании результатов исследования показано, что мониторинг популяции *E. coli* - возбудителей острых кишечных

инфекций и заболеваний внекишечной локализации, включая облигатных представителей нормобиоты кишечника, является необходимой основой совершенствования лабораторной диагностики заболеваний эшерихиозной этиологии; оптимизации методов детекции клональной принадлежности штаммов *E. coli*; профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Практическая значимость работы заключается в том, что использование комплекса культуральных и молекулярных методов при лабораторной диагностике заболеваний, обусловленных *E. coli*, позволяет идентифицировать патогенные штаммы *E. coli* по антигенным, вирулентным свойствам, выявлять значимые в клиническом и эпидемическом отношении клональные комплексы, проводить надзор за появлением на территории РФ возбудителей с новыми или измененными свойствами. Созданные автором электронные базы данных (свидетельства о регистрации ФИПС № 2019621937, 2019622277, 2019622323, 2020620646, 2020621031, 2020621032, 2020621033) могут быть использованы для анализа фенотипической и генотипической характеристики штаммов *E. coli*, выделяемых на территории РФ. Штаммы, депонированные в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск», предназначены как контрольные штаммы для детекции генов, кодирующих вирулентность и резистентность патогенных *E. coli* (В-7360, В-7440, В-7441, В-7736 - В-7741, В-8033, В-8034, В-8554, В-8555, В-8656, В-8657, В-8855, В-8856, В-8657, В-9031, В-9032, В-9037, В-9039 - В-9041). Рекомендации по организации системы наблюдения за устойчивостью к АМП штаммов *E. coli* - возбудителей внутрибольничных инфекций в учреждениях здравоохранения и критериям выбора молекулярного типирования штаммов при детекции международных клонов высокого риска учтены при разработке Федеральных клинических рекомендаций «Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антимикробным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения» и «Молекулярно-генетический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи». Рекомендации по единым требованиям к процедуре определения чувствительности к АМП возбудителей бактериальных инфекций человека согласованы при разработке Клинических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версии 2014, 2015 и 2018 гг.). Рекомендации по методам выделения штаммов *E. coli* O157:H7 учтены в Методических указаниях 4.2.018-99 «Особенности лабораторной диагностики эшерихиозов, обусловленных энтерогеморрагическими *E. coli* O157:H7». Рекомендации по организации преаналитического

этапа лабораторных исследований согласованы при разработке Практических рекомендаций «Преаналитический этап микробиологических исследований». Результаты работы вошли в государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». 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 07.04.2021) и в лекционный материал сертификационных курсов усовершенствования врачей по специальности «Бактериология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ (акт внедрения от 19.03.2021). Предложения по совершенствованию лабораторной диагностики эшерихиозов внедрены в работу специализированной центральной бактериологической лаборатории СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» (акт внедрения от 08.04.2021), клинко-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова» (акт внедрения от 25.02.2021), бактериологического отдела клинко-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца» (акт внедрения от 22.03.2021).

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 Макаровой М.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 - 87,82%, самоцитирование - 2,8%, цитирования – 9,38%.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 27 конференциях всероссийского (в том числе с международным участием) и региональных уровней.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По теме диссертации опубликовано 60 печатных работ, из них 26 статей - в рецензируемых изданиях, 5 статей - в других изданиях, 15 тезисов - в рецензируемых изданиях, 14 тезисов в материалах конференций. Получен 1 патент на изобретение РФ, 7 свидетельств о регистрации базы данных. Материалы диссертации использованы при разработке семи методических и клинических рекомендаций, вошли в разделы четырех монографий и пяти руководств.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета Д 208.046.01.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России).

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»)

Тец Виктор Вениаминович – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России), член Президиума Санкт-Петербургского отделения Российского общества микробиологов, паразитологов и эпидемиологов.

Мавзютов Айрат Радикович – доктор медицинских наук (03.02.03 – микробиология), профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

Согласие оппонентов имеется.

Заключение: комиссия Диссертационного совета Д 208.046.01 рекомендует диссертацию Макаровой Марии Александровны «Гетерогенность популяции патогенных *Escherichia coli* – возбудителей кишечных инфекций и заболеваний внекишечной локализации» 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 лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии
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 отдела микробиологии 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 г. Москвы»,
доктор медицинских наук, профессор

С.Д. Митрохин

Управляющий директор УК Фармаклон
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Степанов