

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.004.01 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 КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 09.02.2023 г. № 2.

О присуждении Мартенс Эльвире Акрамовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

**Диссертация** «Фенотипическая и генотипическая характеристика *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами инфекции и носителей» по специальности 1.5.11. – Микробиология принята к защите 07.12.2022г. протокол №8 диссертационным советом 64.1.004.01 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 №791/нк от 09.12.2020г. част.изм., приказ № 1040/нк от 13.10.2021г. част. изм.

**Соискатель** Мартенс Эльвира Акрамовна, 1975 года рождения. В 2001 г. окончила Омскую государственную медицинскую академию, медико-профилактический факультет, с присвоением квалификации врач, по специальности «Медико-профилактическое дело».

В 2018 г. была прикреплена в качестве соискателя к Федеральному государственному бюджетному учреждению «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (протокол №6 от 21.06.2018 г.) для подготовки диссертационного исследования на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.11. – микробиология. Справка об обучении № 24/19 выдана 25.06.2019 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2015 г. и по настоящее время соискатель Мартенс Э.А. работает заведующим клинико-диагностической лабораторией-врачом КЛД, врачом-бактериологом и с 2021 г. и по настоящее время (по совместительству) младшим научным сотрудником научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский



научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Диссертация выполнена в научно-исследовательском отделе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

**Научный руководитель:** Сидоренко Сергей Владимирович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», научно-исследовательский отдел медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, заведующий

**Официальные оппоненты:** Чеботарь Игорь Викторович - доктор медицинских наук (03.02.03 – Микробиология), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория молекулярной микробиологии, заведующий.

**Жуховицкий Владимир Григорьевич** – кандидат медицинских наук (03.02.03 - Микробиология), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел бактериальных инфекций, ведущий научный сотрудник, лаборатория индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов, заведующий – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ», г. Санкт-Петербург) в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, академиком РАН, профессором Тотоляном Артемом Акоповичем, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи (проблемы) – стратегии вакцинопрофилактики и этиотропной терапии менингококковой инфекции.

Соискатель имеет 10 печатных работ по теме диссертации, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, 5 статей – в других изданиях, 2 тезисов, общий объем работ составляет 74 страниц с авторским вкладом – 37 страниц.

**Основные работы:** 1) Martens, E. Observational study of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in entrants and first-year military students in the Russian Federation / E. Martens, S. Sidorenko, Y. Lobzin // International Journal of Infectious Diseases. – 2019. - Т. 81. - Р. 12-16. 2) Мартенс, Э.А. Молекулярная характеристика *Neisseria*



*meningitidis* серогруппы W в Санкт-Петербурге / Э.А. Мартенс, Л.И. Железова, В.В. Гостев, Д.В. Лихолетова, С.М. Захаренко // Антибиотики и химиотерапия – 2022. - Т. 67, №5-6. – С. 14-18. 3) Мартенс, Э.А. Антибиотикочувствительность *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции и от здоровых носителей / Э.А. Мартенс, Л.И. Железова, В.В. Гостев, Д.В. Лихолетова, Д.П. Гладин // Антибиотики и химиотерапия – 2022. - Т. 67, №5-6. – С. 19-24.

**На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва от:** 1) д.м.н. Исаевой Г.Ш., заместителя директора по инновационному развитию ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; 2) д.м.н. Королюка А.М., профессора кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 3) д.м.н. Коваленко А.Н., доцента кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 4) д.м.н. Королевой И.С., руководителя Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, заведующей лабораторией менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования получены данные о клональной структуре популяции менингококков, циркулирующих среди больных и носителей, проведена оценка охвата субкапсулярными вакцинами *N. meningitidis* серогруппы В. Оптимизирован алгоритм диагностики менингококковой инфекции.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении значимых для здоровья человека патогенов и методов их исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан оптимизированный алгоритм лабораторной диагностики менингококковой инфекции. Предложено использование метода серийных разведений в агаре и метода градиентной диффузии в агар (Е-тест) для определения чувствительности к антибиотикам *N. meningitidis* в практическом здравоохранении. Доказано, что современные субкапсулярные вакцины 4СMenВ и гLP2086 могут обеспечить протективный эффект в отношении соответственно 28,6% и 42,9% менингококков серогруппы В, циркулирующих в Санкт-Петербурге, что обуславливает необходимость пересмотра календаря профилактических прививок на региональном уровне, разработки и введения в программу вакцинопрофилактики отечественной вакцины против *N. meningitidis* серогруппы В. Введен в практику



здравоохранения оптимизированный подход к лабораторной диагностике менингококковой инфекции.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана необходимость внедрения в практику иммунопрофилактики менингококковых инфекций вакцин, соответствующих антигенному составу менингококков, циркулирующих в регионе, и обеспечивающих защиту от инфицирования *N. meningitidis* серогруппы В, так как обнаружено доминирование изолятов серогруппы В среди менингококков, циркулирующих в Санкт-Петербурге.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов: классических культуральных, серологических, молекулярных и биоинформатических. Изложены экспериментальные данные о генетических и фенотипических характеристиках популяции менингококков, циркулирующих в Санкт-Петербурге, что дополняет современные представления о распространении глобальных генетических линий и их эволюции на локальном уровне. Раскрыты возможности использования цефтриаксона в качестве эффективного средства терапии менингококковых инфекций, учитывая выявленное отсутствие в настоящее время устойчивости к этому антибиотику среди изученных менингококков. Установлено снижение чувствительности изученных менингококков к пенициллину, обусловленное мутациями в гене *penA*, что может быть начальным этапом формирования устойчивости к цефалоспорином. Изучены методы оценки чувствительности менингококков в агаре (серийных разведений и градиентной диффузии), которые позволяют получить более достоверные результаты, по сравнению с методом серийных разведений в бульоне. Проведена модернизация лабораторной диагностики менингококковой инфекции в направлении внедрения стандартных и воспроизводимых методов оценки чувствительности менингококков к антибактериальным препаратам.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен оптимизированный алгоритм лабораторной диагностики менингококковой инфекции в практическую деятельность клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства (Акт внедрения от 23.09.2021г.), специализированной централизованной бактериологической лаборатории СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22 (Акт внедрения от 24.09.2021). Определена возможность использования метода серийных разведений в агаре и МИС-полосок для определения МПК (мг/л) антибактериального препарата для оценки чувствительности *N. meningitidis*, взаимосвязь менингококков, циркулирующих в Санкт-Петербурге, с гипервирулентными линиями. Создан комплекс генетических и фенотипических характеристик популяции менингококков, циркулирующих в Санкт-Петербурге, расширяющий теоретические представления о



клональной структуре популяции менингококков, позволяющий обосновать стратегию профилактики и этиотропной терапии менингококковых инфекций. Представлены данные, подтверждающие высокую гетерогенность *N. meningitidis*, циркулирующих среди носителей и больных генерализованными формами инфекции, преобладание серогруппы В среди менингококков, вызывающих заболевание.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что для экспериментальных работ объем фактического материала является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов и сертифицированного оборудования. Теория исследования построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными фенотипической и генотипической характеристике *N. meningitidis*. В ходе подготовки диссертационной работы получен значительный объем экспериментальных данных. Идея базируется на известных теоретических и практических материалах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными характеристике клональной структуры популяции *N. meningitidis*, циркулирующих среди больных генерализованными формами менингококковой инфекции и носителей, взаимосвязи с глобальными генетическими линиями. Использованы в работе штаммы менингококков, выделенных от больных и носителей. Установлена возможность применения цефалоспоринов III поколения для лечения менингококковых инфекций, из-за появления мутаций в *penA* возможно появление устойчивости к бета-лактамам антибиотикам. Использованы современные микробиологические, молекулярные и биоинформатические методы.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном анализе международных и отечественных литературных данных о клональной структуре популяции циркулирующих менингококков, в том числе гипервирулентных линий. Автор анализировала литературные данные в рамках темы исследования, оптимизировала алгоритм лабораторной диагностики менингококковых инфекций, включающего детекцию и типирование как выделенных культур микроорганизмов, так и непосредственно из биологического материала, принимала участие на всех этапах экспериментальной работы. Разделы работы по молекулярным исследованиям, включая полногеномное секвенирование, выполнены совместно со с. н. с. научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, к.б.н. Гостевым В.В., врачом КЛД клинко-диагностической лаборатории ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА Калисниковой Е.Л. Посев, выделение чистой культуры, идентификация, определение серогрупп изолятов *N. meningitidis* с помощью типоспецифических сывороток выполнены совместно с врачом-бактериологом, с.н.с. научно-исследовательского отдела ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, к.м.н.



Железовой Л.И. Биоинформатическая обработка результатов, полученных в ходе полногеномного секвенирования выполнена совместно с лаборантом-исследователем научно-исследовательского отдела ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Лихолетовой Д.В. Статистическую обработку результатов осуществляли совместно со старшим научным сотрудником научно-исследовательского отдела по организации и управлению научно-исследовательскими работами, профессором, доктором медицинских наук Григорьевым С.Г.

На заседании 09 февраля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Мартенс Эльвире Акрамовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – Микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 12 докторов наук по специальности 1.5.11 – Микробиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор



Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
10.02.2023 г.

Борисова Ольга Юрьевна