

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук

Клеменова И.А.

16 сентября 2019 года

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Оганесяна Айка Наириевича на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae* и эпидемиологические аспекты пневмококковых менингитов у детей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Оганесяна Айка Наириевича посвящена такой важной проблеме, как пневмококковые менингиты в детской группе населения. Данная патология характеризуется высоким уровнем летальности и инвалидизации, особенно среди детей, что обусловлено факторами патогенности *S. pneumoniae*. В рамках данной работы охарактеризован серотиповой пейзаж пневмококков, вызвавших менингит среди детей до 5 лет на территории стран ближнего зарубежья РФ (Азербайджанская Республика, Республика Армения, Республика Беларусь, Грузия, Украина и др.), изучена его

динамика. Проведено сравнение изменений серотипового пейзажа с странами с плановой иммунизацией и стране, где иммунизация от пневмококковой и инфекции проводится по эпидпоказаниям.

Для получения данных о серотиповом пейзаже автором был модифицирован используемый ранее протокол мПЦР-серотипирования *S. pneumoniae*, а также разработан алгоритм ПЦР-серотипирования, включающий в себя модифицированный протокол мПЦР и предложенный CDC протокол ПЦР в реальном времени.

В результате мультилокусного сиквенс-типирования штаммов пневмококка открыты 4 новых сиквенс-типа, кроме того, был проведен филогенетический анализ результатов мультилокусного сиквенс-типирования штаммов *S. pneumoniae*, были охарактеризованы филогенетические связи и показано близкое родство между штаммами, циркулирующими на территории стран ближнего зарубежья и на территории Российской Федерации.

Также данная работа описывает уровни заболеваемости пневмококковым менингитом среди детей до 5 лет на территории Азербайджанской Республики, Республики Армения и Украины, основанные на анализе данных дозорного эпиднадзора. Важно отметить, что на территории указанных стран не ведется централизованная регистрация случаев пневмококкового менингита.

Новизна, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором модифицирован протокол проведения мПЦР с детекцией в агарозном геле, основанный на использовании четырёх комбинаций праймеров, оптимизированного состава реакционной смеси и условий амплификации, обеспечивающих специфичность реакций и позволяющих получать ампликоны разных размеров для их одновременной идентификации. Разработан научно обоснованный двухэтапный алгоритм серотипирования с применением полимеразной цепной реакции, основанный на идентификации генов-мишеней:

wzy, wzx, wzg (cpsA), galU, wciP, wcwL, wcrG, wciL, wcwV, wcrH, позволяющий определить 41 серотип и серогруппу за 11 реакций.

Охарактеризован серотиповой пейзаж циркулирующих *S. pneumoniae* на исследуемых территориях, выявлены превалирующие серотипы. Также определены начальные изменения в структуре циркулирующих серотипов в странах, где вакцинация ПКВ проводится в плановом порядке, а также показано отсутствие изменений в структуре серотипового состава пневмококка при вакцинации только по эпидпоказаниям.

С помощью метода мультилокусного сиквенс-типирования охарактеризована популяционная структура изученных штаммов *S. pneumoniae*, и впервые выявлены 4 новых сиквенс-типа возбудителя, которые импортированы в международную базу Streptococcus PubMLST (<https://pubmlst.org>) под идентификационными номерами: 42328 (СТ 14372); 42334 (СТ 14386); 42335 (СТ 14387); 42336 (СТ 14388). С применением филогенетического анализа выявлены два тесно связанных кластера и один клональный комплекс *S. pneumoniae*, что свидетельствует о близком родстве исследованных штаммов и позволяет сделать выводы о миграции пневмококка.

Данные опорных пунктов Азербайджанской Республики и Республики Армения за период с 2010 по 2017 гг. и с 2013 по 2017 гг. соответственно позволили оценить заболеваемость на данных территориях, которая составила в среднем 0,9 и 1,96 случая на 100 тыс. детского населения, среди которого преобладала группа детей первого года жизни.

Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки

Представленная работа выполнена в рамках программы Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения по дозорному эпиднадзору за инвазивными бактериальными заболеваниями, управляемыми вакцинацией, в отдельных странах Европейского региона Всемирной организации здравоохранения за период с 2010 по 2018 гг. (письмо

Роспотребнадзора № 01/11049-9-39 от 05.08.2009, Меморандумы о взаимопонимании между Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения и Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора) от 12.05.2009 г. и 29.03.2012 г.).

Значимость результатов для науки и производства полученных автором диссертации результатов

Результаты, полученные в диссертационной работе Оганесяна А.Н., позволяют получить представления о динамике изменений серотипового пейзажа циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* в условиях проведения плановой вакцинации, а также о влиянии вакцинопрофилактики на изменение серотипового состава циркулирующих штаммов пневмококка в перспективе.

За счет ускорения процесса серотипирования оптимизирован микробиологический мониторинг *S. pneumoniae* в системе эпидемиологического надзора. Разработан двухэтапный алгоритм серотипирования с применением полимеразной цепной реакции, позволивший сократить число реакций с 15 до 11, и дающий возможность идентифицировать серотипы в 78% проб, содержащих *S. pneumoniae*.

Показано, что применение ПКВ10 по эпидпоказаниям не оказало влияния на серотиповой пейзаж циркулирующих штаммов *S. pneumoniae*. Получены результаты, свидетельствующие о целесообразности применения пневмококковых конъюгированных вакцин по плановым показаниям.

Данные диссертационной работы включены в ежегодно издаваемый эпидемиологический бюллетень Всемирной организации здравоохранения по наблюдению за гнойными бактериальными менингитами в ряде стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (WHO Global Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease and Rotavirus and Pediatric Diarrhea

Surveillance Networks Bulletin, January 2019). Результаты проведенных исследований были импортированы в базу Всемирной организации здравоохранения по эпидемиологическому надзору за гнойными бактериальными менингитами в ряде стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения.

Результаты диссертационной работы внедрены в работу 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 (акт внедрения от 09.01.2019); в работу Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Московской области» (акт внедрения от 21.01.2019); в научно-исследовательскую работу Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (акт внедрения от 21.01.2019).

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом исследований с применением современных экспериментальных методов. Диссертация апробирована на заседании секции Учёного Совета эпидемиология, микробиология, клиника инфекционных болезней ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (протокол №2 от 25.04.2019). Основные результаты диссертационной работы представлены в открытой печати: опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 публикации в рецензируемых изданиях, 1 публикация в тезисах рецензируемых изданий, 1 публикация на электронном ресурсе конференции, 4 – в материалах конференций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные в рамках диссертационной работы Оганесяна А.Н. могут быть использованы в учебно-методической работе ВУЗов и постдипломном образовании врачей.

Созданный автором двухэтапный алгоритм ПЦР-серотипирования *S. pneumoniae* может быть внедрен в работу лабораторных центров, научно-исследовательских институтов.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа заслуживает положительной оценки. Автореферат диссертации полностью отражает основные результаты работы.

Заключение

Диссертационная работа Оганесяна Айка Наириевича на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae* и эпидемиологические аспекты пневмококковых менингитов у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук доцента Воропаевой Е.А. и кандидата медицинских наук Мельниковой А.А., и содержит решение актуальной научно-практической задачи: совершенствование системы микробиологического и молекулярно-эпидемиологического мониторинга штаммов пневмококка, выделенных при бактериальных менингитах у детей.

Диссертационная работа Оганесяна Айка Наириевича на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae* и эпидемиологические аспекты пневмококковых менингитов у детей» по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 Положения

«О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации N 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации N 335 от 21 апреля 2016 года, N 748 от 2 августа 2016 года, N 650 от 29 мая 2017 года, N 1024 от 28 августа 2017 года, N 1168 от 01 октября 2018 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Оганесян Айк Наириевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины (протокол № 2 от 5.09.2019).

Профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Благонравова Анна Сергеевна

(шифр специальности 14.02.02 – эпидемиология)

Адрес: 603005, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. Телефон: +79202501716, e-mail: a.blagonravova@mail.ru

Подпись Благонравовой Анны Сергеевны заверяю:

Ученый секретарь
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук



Андреева Наталья Николаевна