

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 05 октября 2023 г. № 9.

О присуждении Воропаеву Александру Дмитриевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

**Диссертация** «Особенности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов» по специальности 1.5.11. – Микробиология принята к защите 03.08.2023г. протокол № 3 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** Воропаев Александр Дмитриевич, 1994 года рождения. В 2018 г. окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), медико-профилактический факультет, с присвоением квалификации врач по общей гигиене, по эпидемиологии, по специальности «Медико-профилактическое дело».

В 2018–2020 гг. прошел обучение в ординатуре по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2020 г. прошел первичную переподготовку по специальности «Бактериология» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2022 окончил аспирантуру по специальности 1.5.11 Микробиология (06.06.01 биологические науки) на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (диплом № 107704 0325706 от 30 июня 2022 года). Справка об обучении № 1478/Ао выдана 08.06.2022 года Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего



образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2018 и по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории микробиологии и профилактики кишечных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. С 2020 года работал в должности врача клинической лабораторной диагностики, затем и по настоящее время работает в должности врача-бактериолога, специалиста Отделения инфекционного контроля (Бактериологическая группа) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России.

**Научный руководитель: Несвижский Юрий Владимирович** – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология, 14.00.36 – аллергология и иммунология), профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии имени А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты: Багирова Наталия Сергеевна** – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология, 14.00.14 – онкология), федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), бактериологическая лаборатория централизованного научно-клинического лабораторного отдела научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, старший научный сотрудник;

**Заславская Майя Исааковна** – доктор биологических наук (03.00.07 - микробиология, 14.00.36 – аллергология и иммунология), доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет»



Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Червинец Юлией Вячеславовной, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, заведующий кафедрой, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – дополнение современных представлений об этиологической и патогенетической роли грибов рода *Candida* в развитии микозов у иммунокомпрометированных лиц с учетом региональных особенностей циркулирующих штаммов.

Соискатель имеет 9 печатных работ по теме диссертации, из них 3 статьи опубликованы в рецензируемых изданиях, общим объемом 35 страниц и авторским вкладом – 20 страниц.

**Основные работы:** 1) Воропаев, А.Д. Структура сообщества грибов рода *Candida* в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов / А.Д. Воропаев, Д.А. Екатеринчев, Ю.В. Несвижский, В.В. Зверев, С.С. Афанасьев, Е.В. Волчкова, М.С. Афанасьев, Е.В. Буданова, Р.Е. Бошьян, Е.И. Лиханская, В.А. Воропаева, Ю.С. Филина, М.Э. Сулейманова, Ю.Н. Урбан // Инфекция и иммунитет. – 2021. – № 4 (11). – С. 737–744. 2) Воропаев, А.Д. Экспрессия *CDR1*, *CDR2*, *MDR1* и *ERG11* у устойчивых к азолам штаммов *Candida albicans*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов в городе Москва / А.Д. Воропаев, Д.А. Екатеринчев, Ю.Н. Урбан, В.В. Зверев, Ю.В. Несвижский, Е.А. Воропаева, Е.И. Лиханская, М.С. Афанасьев, С.С. Афанасьев // Инфекция и иммунитет. – 2022. – № 5 (12). – С. 929–937. 3) Воропаев, А.Д. Взаимосвязь чувствительности *Candida albicans* к антимикотическим препаратам с архитектурой их сообщества в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов / Ю. В. Несвижский, А. Д. Воропаев, С. С. Афанасьев, Е. В. Волчкова, М. С. Афанасьев, Е. А. Воропаева, М. Э. Сулейманова, Е. В. Буданова, Ю. Н. Урбан // Журнал Микробиологии, Эпидемиологии И Иммунобиологии. – 2023. – Т. 100, № 1. – С. 26-33.

**На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва** от: 1) д.м.н., профессора Мартыновой А.В., профессора кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 2) к.м.н. Сухоруковой М.В., заведующей лабораторией микробиологии и антибактериальной терапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 3) к.м.н., доцентом Подопригора И.В., заведующей кафедрой микробиологии имени В.С. Киктенко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 4) д.б.н. Ермолаевой С.А., заведующей лабораторией экологии возбудителей инфекций ФГБУ «Национальный Исследовательский Центр Эпидемиологии и Микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования получены новые данные о структуре популяции грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов с орофарингеальным кандидозом в г. Москва, и механизмах приобретенной устойчивости *C. albicans* к противогрибковым препаратам из ряда азолов.

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 разработаны новые подходы к изучению популяционной структуры и биологических свойств грибов рода *Candida*. Предложена гипотеза об этиологической значимости гетерогенных по видовому составу ассоциаций *Candida spp.* для орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных. Доказано, что устойчивость к азолам *C. albicans* связана с несколькими вариантами повышенной экспрессии генов *ERG11*, *CDR1*, *CDR2*, *MDR1*, в том числе одновременным повышением экспрессии *CDR1* и *CDR2*, *ERG11* как минимум с одним из исследуемых генов, а также с мутациями в гене *ERG11*. При помощи мультилокусного сиквенс-типирования доказано наличие гомогенных ассоциаций *C. albicans*, выявлено 18 различных сиквенс типов. Введены в практику методики микробиологических исследований с использованием хромогенных питательных сред.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в нем доказаны представления о значении видовой структуры ассоциаций грибов рода *Candida* в развитии микозов у иммунокомпрометированных лиц. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс классических культуральных, молекулярно-генетических и биоинформатических методов. Изложены данные сиквенс-типирования *C. albicans* и их вклад в исследование ассоциаций грибов рода *Candida* и распространения резистентных штаммов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Раскрыты закономерности и взаимосвязи исследованных механизмов устойчивости к противогрибковым препаратам. Изучена распространенность повышенной экспрессии генов *ERG11*, *CDR1*, *CDR2* и *MDR1*, а также мутаций в гене *ERG11* при выборке устойчивых к азолам штаммов *C. albicans*. Проведена модернизация подходов с целью определения чувствительности к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida*, включающая использование методов, позволяющих исследовать механизмы устойчивости.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в ходе исследования разработаны и внедрены в работу клиничко-диагностической лаборатории Консультативно-диагностического центра ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора предложения по совершенствованию лабораторной диагностики кандидозов (акт внедрения от 10.06.2022). Определены молекулярно-генетические механизмы устойчивости к противогрибковым препаратам у изученных штаммов *Candida spp.* Создана фенотипически и генетически охарактеризованная рабочая коллекция штаммов *Candida spp.*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов в г. Москва. Полученная в ходе выполнения работы рабочая коллекция штаммов *Candida* депонирована в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ – Оболенск». Представлены данные о структуре популяций грибов рода *Candida* при орофарингеальном кандидозе и механизмах их устойчивости к противогрибковым препаратам, которые целесообразно применять в диагностике микозов у иммунокомпрометированных пациентов. Материалы диссертации используются в педагогическом процессе на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ИОЗ имени Ф.Ф. Эрисмана Сеченовского Университета при



изучении дисциплин «Микробиология», «Микробиология полости рта» по направлениям подготовки (специальностям): 31.05.01 Лечебное дело, 32.05.01 Медико-профилактическое дело, 31.05.03 Стоматология, 33.05.01 Фармация, 31.05.02 Педиатрия, 06.06.01 Биологические науки, 32.06.01 Медико-профилактическое дело (акт внедрения № 104 от 17.06.2022 г.).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что для экспериментальных работ объем фактического материала является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком, современном научно-методическом уровне. Теория исследования построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными фенотипической и генотипической характеристике *Candida spp.* Идея исследования базируется на обобщении существующих взглядов о состоянии микробиоценоза ротоглотки и формировании лекарственной устойчивости при орофарингеальном кандидозе, а также анализе практики клинических и исследовательских микробиологических лабораторий. Используются современные микробиологические, молекулярные и биоинформатические методы. Установлено, что полученные результаты исследований согласуются с большей частью литературных данных, в том числе и зарубежных.

Диссертантом выполнены микробиологические культуральные исследования микрофлоры, в том числе *Candida spp.*, выделенной из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками ОФК в г. Москва, молекулярно-генетические исследования полученных штаммов, в том числе МЛСТ, определение экспрессии генов *ERG11*, *CDR1*, *CDR2*, *MDR1* и выявление мутаций в гене *ERG11* с помощью секвенирования по Сэнгеру у штаммов *C. albicans*. Обработку и анализ данных микробиологических исследований проводили в соавторстве с главным научным сотрудником, заведующей лабораторией микробиологии и профилактики кишечных инфекций, к.б.н. Е.И. Лиханской. Обработку и анализ данных молекулярно-генетических исследований, биоинформационный анализ, проводили в соавторстве со старшим научным сотрудником лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, к.б.н. Ю.Н. Урбан.

На заседании 05 октября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Воропаеву Александру Дмитриевичу ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 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 – 1, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор  
Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
05.10.2023 г.



  
Алешкин Владимир Андрианович

  
Борисова Ольга Юрьевна