

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор



С.Н. Авдеев

2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института Общественного Здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Особенности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Воропаев Александр Дмитриевич, 1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, в 2018 году окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Медико-профилактическое дело».

В период подготовки диссертации соискатель Воропаев Александр Дмитриевич с 2018 по 2022 гг. работал в должности младшего научного сотрудника лаборатории микробиологии и профилактики кишечных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, с 2022 г. по настоящее время работает в должности специалиста отделения инфекционного контроля (бактериологическая группа) Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период с 2018 г. по 2022 г. проходил обучение в очной аспирантуре по специальности 1.5.11 Микробиология при кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (диплом № 107704 0325706 от 30 июня 2022 г.).

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).

Научный руководитель:

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт Общественного Здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева, профессор кафедры.

По итогам обсуждения диссертационного исследования Воропаева Александра Дмитриевича «Особенности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов», представленного на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11.Микробиология (06.06.01.Биологические науки), принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

В работе, опираясь на достаточный объем литературных данных, данные собственных лабораторных микробиологических и молекулярно-генетических исследований на выборке штаммов грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов с орофарингеальным кандидозом в г. Москва, автор представляет анализ состава микробиоты ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом долевого вклада *Candida spp.*, структуры и архитектуры сообщества *Candida spp.*, устойчивости к противогрибковым препаратам и ее молекулярно-генетических механизмов, включая мутационную изменчивость и повышение экспрессии гена белка-мишени азолов *ERG11*, повышение экспрессии эффлюксных переносчиков *CDR1*, *CDR2*, *MDR1*.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Кандидозы являются актуальной проблемой здравоохранения, в особенности в клинике ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследования показали, что орофарингеальный кандидоз является ранним маркером ВИЧ-инфекции, а кандидозные поражения пищевода, трахеи, бронхов и легких являются индикаторными болезнями фазы СПИД (ВОЗ, 1993 г.). Локализованные формы кандидозов ухудшают качество жизни пациентов и прогноз заболевания, а инвазивные кандидозы могут привести к летальному исходу (Kullberg B.J., Чарушина И.П. и др.). ВИЧ-инфицированные пациенты получают противогрибковые препараты для профилактики и лечения, что приводит к селекции резистентных штаммов (Pankhurst C.L.).

В последнее время отмечается распространение приобретенной устойчивости к антимикотикам среди *C. albicans* и нарастание доли non-albicans видов *Candida*, исходно менее чувствительных к азолам (Falagas M.E., Sanglard D.). Циркуляция устойчивых штаммов грибов *Candida spp.* среди ВИЧ-инфицированных пациентов требует глубокого исследования видового разнообразия микроба, молекулярно-генетических механизмов его резистентности и поиска методов борьбы с устойчивостью грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Диссертантом выполнены микробиологические культуральные исследования микрофлоры, в том числе *Candida spp.*, выделенной из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками орофарингеального кандидоза в г. Москва, молекулярно-генетические исследования полученных штаммов, в том числе 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 Е.И. Лиханской, к.б.н., главным научным

сотрудником, заведующей лабораторией микробиологии и профилактики кишечных инфекций, обработку и анализ данных молекулярно-генетических исследований, биоинформационный анализ, проводили в соавторстве с к.б.н. Ю.Н. Урбан, старшим научным сотрудником лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Работа выполнена с помощью современных методов исследований, адекватных поставленным задачам. Представленные результаты достоверны, поскольку проведен достаточный объем исследований: выделено 98 штаммов микроорганизмов, в том числе 52 штамма *Candida spp.* Достоверность результатов подтверждена соответствующими целям и задачам исследования, объему выборки методами статистического анализа. Сформулированные А.Д. Воропаевым научные положения и выводы логически следуют из результатов, полученных в ходе проведенного исследования. Первичная документация исследования прошла проверку соответствие материалам диссертации. Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

• Научная новизна результатов проведенных исследований

Диссертантом впервые в выборке ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками орофарингеального кандидоза в г. Москва дана характеристика микробиоты ротоглотки, архитектуры сообщества грибов рода *Candida*, исследован спектр устойчивости к противогрибковым препаратам, установлена связь устойчивости *C. albicans* к препаратам азолового ряда с несколькими вариантами повышенной экспрессии генов *ERG11*, *CDR1*, *CDR2* и *MDR1*,

а также с ассоциированными с изменением устойчивости мутациями в гене *ERG11*.

• **Практическая значимость проведенных исследований**

Собранная в результате исследования коллекция чувствительных и резистентных к противогрибковым препаратам изолятов *Candida spp.* депонирована в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ – Оболенск», с регистрационными номерами F-2010 – F-2032. Определены особенности грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов, получены данные об архитектуре их сообщества, был установлен их вклад в состав микробиоты ротоглотки, видовое разнообразие, устойчивость к противогрибковым препаратам и ее механизмы, обладающие практической значимостью, в том числе для выбора адекватной антимикотической терапии.

• **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты диссертационного исследования расширяют теоретические взгляды на биологические свойства грибов рода *Candida*, изолированных из ротоглотки ВИЧ-инфицированных с признаками орофарингеального кандидоза в г. Москва. Определен спектр чувствительности к противогрибковым препаратам. Оценена частота увеличения экспрессии генов *CDR1*, *CDR2*, *ERG11* и *MDR1*, а также мутаций гена *ERG11* устойчивых к азолам штаммах *C. albicans*. Определены закономерности и взаимосвязи этих механизмов.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Воропаева Александра Дмитриевича на тему «Особенности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов» внедрены в учебный процесс кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ИОЗ имени Ф.Ф. Эрисмана при изучении дисциплин «Микробиология», «Микробиология полости рта», читаемых студентам и аспирантам 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.); в работу Консультативно-диагностического центра Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (акт внедрения от 10.06.2022).

• Научная специальность, которой соответствует диссертация

Тема и содержание представленной к защите диссертации А. Д. Воропаева полностью соответствует научной специальности 1.5.11.Микробиология (06.06.01.Биологические науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 2, 3, 4, 7, 10 паспорта специальности.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 1 публикация в иных изданиях.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) **Воропаев А. Д.** Экспрессия CDR1, CDR2, MDR1 и ERG11 у устойчивых к азолам штаммов *Candida albicans*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов в городе Москва / **Воропаев А. Д.**, Екатеринбург Д. А., Урбан Ю. Н., Зверев В. В., Несвижский Ю. В., Воропаева Е. А., Лиханская

Е. И., Афанасьев М. С., Афанасьев С. С. // **Инфекция и иммунитет**. 2022. № 5 (12). С. 929–937. DOI: 10.15789/2220-7619-CCM-1931

2) **Voropaev A.** Antifungal activity, structural stability, and immunomodulatory effects on human immune cells of defensin from the lentil *Lens culinaris* / Finkina E., Bogdanov I., Ignatova A., Kanushkina M., Egorova E., Voropaev A., Stukacheva E., Ovchinnikova T. // **Membranes**. 2022. № 9 (12). С. 855. DOI: 10.3390/membranes12090855

3) **Воропаев А. Д.** Структура сообщества грибов рода *Candida* в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов / **Воропаев А. Д.**, Екатеринчев Д. А., Несвижский Ю. В., Зверев В. В., Афанасьев С. С., Волчкова Е. В., Афанасьев М. С., Буданова Е. В., Бошьян Р. Е., Лиханская Е. И., Воропаева В. А., Филина Ю. С., Сулейманова М. Э., Урбан Ю. Н. // **Инфекция и иммунитет**. 2021. № 4 (11). С. 737–744. DOI: 10.15789/2220-7619-TSO-1450

4) **Воропаев А. Д.** Эпидемиологическое исследование вспышки кандидемий, вызванной *C. parapsilosis*, в центре детской гематологии/онкологии / Кожушная О. С., Солопова Г. Г., **Воропаев А. Д.**, Маркова Ж. В., Сацук А. В., Баламожнова А. О., Новичкова Г. А. // **Клиническая Микробиология И Антимикробная Химиотерапия**. 2020. № 4 (22). С. 266–270. DOI: 10.36488/emas.2020.4.266-270

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Воропаев А.Д. Механизмы устойчивости к азолам штаммов *Candida albicans*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов / Д. Воропаев А. Д., Екатеринчев Д. А., Филина Ю. С., Урбан Ю. Н., Несвижский Ю. В., Воропаева Е. А., Лиханская Е. И. // Всероссийский Конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXIII Кашкинские чтения). Санкт-Петербург, 2020.С. 63.

2) Воропаев А.Д. Анализ эффективности различных методов идентификации грибов рода *Candida* / Воропаев А. Д., Екатеринчев Д. А., Филина Ю. С., Несвижский Ю. В., Воропаева Е. А., Лиханская Е. И. // Четвертый международный микологический форум. Москва, 2020. С. 317–320.

3) Воропаев А.Д. Характеристика штаммов грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов / Воропаев А. Д., Екатеринчев Д. А., Филина Ю. С., Волчкова Е. В., Воропаева Е. А., Несвижский Ю. В. // Конференция по медицинской микологии. Социально-значимые микозы. Москва, 2019.С. 322–323.

4) Воропаев А.Д. Анализ антимикотической чувствительности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов / Филина Ю. С., Воропаев А. Д., Толочко М. В., Екатеринчев Д. А., Воропаева Е. А., Несвижский Ю. В., Волчкова Е. В., Богданова Е. А. // Четвертый Съезд Микологов России. Москва, 2017.

5) Воропаев А.Д. Анализ чувствительности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов, к современным антимикотическим препаратам / Филина Ю. С., Воропаев А. Д., Толочко М. В., Екатеринчев Д. А., Воропаева Е. А., Несвижский Ю. В., Волчкова Е. В., Богданова Е. А. // Материалы IX ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 2017.

Иные публикации:

1) **Воропаев А. Д.** Мутации в гене *ERG11 Candida albicans*, выделенных у ВИЧ-инфицированных пациентов / **Воропаев А. Д.**, Екатеринчев Д. А., Воропаева В. А., Лиханская Е. И., Несвижский Ю. В. // **Проблемы Медицинской Микологии**, 2021. № 2 (23) С. 68

Научные положения и выводы, сформулированные Воропаевым А.Д., аргументированы, подтверждены приведенным материалом и вытекают из результатов проведенных исследований. По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года с соответствующими изменениями, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – Микробиология (06.06.01. Биологические науки).

Диссертационная работа Воропаева Александра Дмитриевича «Особенности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 Микробиология (06.06.01. Биологические науки) в специализированном совете по данной специальности.

Заключение принято на заседании кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института Общественного Здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 07 от 20 марта 2023 г.

Председательствующий на заседании

Заведующий кафедрой, микробиологии,
вирусологии и иммунологии
имени академика А.А. Воробьева
Института общественного здоровья
имени Ф.Ф. Эрисмана
Сеченовского Университета
доктор биологических наук, академик РАН

Виталий Васильевич Зверев

