

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 19 мая 2022 г. № 2.

О присуждении Федотовой Ольге Семеновне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

**Диссертация** «Микробиологические основы получения и использования комплексного бактериофага *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*» по специальности 1.5.11. – Микробиология принята к защите 15.03.2022 г. 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 09.12.2020 г. част. изм., приказ № 1040/нк от 13.10.2021 г. част. изм.

**Соискатель** Федотова Ольга Семеновна, 1977 года рождения. В 2009 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный университет», биологический факультет, присуждена квалификация «Биолог» по специальности «Биология».

В 2018 г. была прикреплена в качестве соискателя к Федеральному бюджетному учреждению науки «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 64 от 21 мая 2018 г.) для завершения работы над диссертацией на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 03.02.03 - микробиология (биологические науки). Справка об обучении №34 выдана 11.09.2020 года Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2021 г. и по настоящее время Федотова О.С. работает в должности старшего научного сотрудника в лаборатории клеточных культур Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Диссертация выполнена в лаборатории клеточных культур и на базе арбитражной лаборатории Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций Федерального

бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научный руководитель:** Захарова Юлия Александровна - доктор медицинских наук (14.00.30. - эпидемиология), доцент, Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, руководитель отдела эпидемиологии вирусных инфекций, главный научный сотрудник, заместитель руководителя по научной работе;

**Официальные оппоненты:** Летаров Андрей Викторович - доктор биологических наук (03.01.03.– молекулярная биология, 03.02.02. – вирусология), Институт микробиологии имени С.Н. Виноградского Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, лаборатория вирусов микроорганизмов, заведующий; Исаева Гузель Шавхатовна - доктор медицинских наук (03.00.07. – микробиология), доцент, Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заместитель директора по инновационному развитию – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Гончаровым Артемием Евгеньевичем, профессором кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии и доктором медицинских наук, доцентом Аслановым Батырбеком Исмеловичем, заведующим кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, указали, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – получение комплексного бактериофага ацинетобактер-синегнойный и обоснование возможности его использования для идентификации и внутривидового типирования полирезистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.

**Соискатель имеет** 20 печатных работ, опубликованных по теме диссертации, из них 5 статей в рецензируемых изданиях, 1 – в другом издании, 5 тезисов – в рецензируемых изданиях, 9 тезисов – в материалах конференций, 1 патент на изобретение РФ, общий объем работ составляет 48 страниц с авторским вкладом – 27 страниц. Наиболее значимые работы: 1) Захарова, Ю.А. Изучение чувствительности *Acinetobacter baumannii*, циркулирующих в медицинских организациях г. Перми к антибиотикам и экспериментальной серии бактериофага/ Ю.А. Захарова, О.С. Федотова, А.М. Николаева, А.В. Климашина // Дезинфекционное дело. – 2016. – №1(95). – С.23-25; 2) Николаева, А.М. Изучение специфической активности и безопасности лечебно-профилактического препарата бактериофага против *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* / А.М. Николаева, Ю.А. Захарова, М.Г. Ефимова, Е.В. Функнер, А.Н. Красильникова, Н.Р. Попова, О.С. Федотова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, №6. – С.42-46; 3) Федотова, О.С. Микробиологические аспекты получения препарата бактериофага против *Acinetobacter*

*baumannii* / О.С. Федотова, Ю.А. Захарова // Медицинский альманах. – 2018.– №1 (52). – С. 126-129; 4) Федотова, О.С. Фенотипический профиль актуальных полирезистентных сиквенс-типов (ST 1167, ST 944, ST 208) *Acinetobacter baumannii* / О.С. Федотова, Ю.А. Захарова, А.В. Остапчук, У.А. Бажанова, А.А. Захаров // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.– 2021.– №6 (98).– С. 639-647.

**На диссертацию и автореферат поступило 3 положительных отзыва без замечаний от:**

1) академика РАН, д.м.н., профессора Акимкина В.Г, директора ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; 2) д.м.н., Кафтыревой Л.А., заведующей лабораторией кишечных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора; 3) заслуженного работника высшей школы РФ, д.м.н., доцента Малышева В.В., профессора кафедры микробиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ; В отзывах отмечено, что полученные в исследовании данные имеют теоретическую и практическую значимость, способствуют расширению теоретических основ в области создания эффективных лекарственных и профилактических средств и возможности использования комплексного бактериофага для внутривидового типирования полирезистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, их компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении значимых для человека микроорганизмов и их бактериофагов, как эффективных средств диагностики, лечения и профилактики бактериальных инфекций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая экспериментальная методика оценки специфической активности комплексного бактериофага с изучением адгезивных свойств бактерий на основе использования клеточной культуры ЛЭЧ-3. Предложены способы внутривидовой идентификации трех сиквенс-типов полирезистентных штаммов *A. baumannii* (ST 1167, ST 944 и ST 208) с использованием экономически доступных фенотипических микробиологических тестов и комплексного бактериофага. Доказано, что разработанный охарактеризованный комплексный бактериофаг ацинетобактер-синегнойный обладает высокой эффективностью в отношении клинических штаммов *A. baumannii*, выделенных из отделений реанимации и интенсивной терапии, сопоставимый с уровнем чувствительности антибиотиков резерва (тигеклицин). Получены данные о параметрах инфекционного процесса с участием бактериофага ацинетобактер-синегнойный, показателях его литической активности и диапазоне действия. Введены новые данные полногеномного секвенирования охарактеризованного бактериофага, выделенного из нижних отделов дыхательных путей, раневого отделяемого пациентов и сточных вод многопрофильного стационара, который относился к виду *Acinetobacter virus AS11*, семейству *Autographiviridae*, порядку *Caudovirales*. Нуклеотидная последовательность фага депонирована в базу данных GenBank с регистрационным номером OL964948.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны закономерности циркуляции неферментирующих грамотрицательных бактерий на популяционном уровне, в условиях больничной среды (на примере медицинских организаций г. Перми), включая отдельные генетические варианты полиантибиотикорезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii*, которые

обогатят новыми знаниями теоретические основы жизнедеятельности микроорганизмов, их эволюцию и установление филогенетического положения. Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс микробиологических (изучение микроорганизмов и изучение бактериофагов) и молекулярно-генетических методов, позволивших получить новые знания, дополняющие современные представления о свойствах и распространённости *P. aeruginosa* и *A. baumannii* в медицинских организациях. Изложены доказательства того, что полученные данные о последовательности генома фага *A. baumannii* могут быть использованы для воссоздания природных фагов путем непосредственного синтеза ДНК на основе хранящейся последовательности или для создания новой, перспективной линейки бактериофагов с целью внутривидовой идентификации и персонализированной терапии. Раскрыты отдельные генетические варианты *A. baumannii* циркулирующие в медицинских организациях на территории Пермского края. Изучены адгезивные свойства бактерий и специфическая активность бактериофага на клеточной культуре ЛЭЧ-3, позволяющие в течение 1 часа после совместного культивирования бактериальных культур с соответствующим бактериофагом на клетках определить степень адгезии (индекс адгезии и процент пораженных клеток) микроорганизмов. Проведена модернизация способа внутривидовой идентификации *P. aeruginosa* путем определения чувствительности штаммов к антибиотикам (метод серийных разведений) и к комплексному бактериофагу («spot»-тест).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанный новый способ оценки специфической активности бактериофага с использованием клеточной культуры позволит детально тестировать перспективные лекарственные соединения на доклиническом уровне. Выделенный ацинетобактерный бактериофаг и коллекция штаммов бактерий – продуцентов бактериофага *A. baumannii*, могут быть использованы для промышленного производства ацинетобактерного и ацинетобактер-синегнойного бактериофага. Определена панель микробиологических фенотипических дифференцирующих тестов, позволяющих выявить внутривидовые особенности полирезистентных штаммов *A. baumannii* наиболее распространенных сиквенса типов ST 208, ST 944 и ST 1167. Создана и охарактеризована музейная коллекция штаммов бактерий-продуцентов ацинетобактерного бактериофага. В международную базу данных Pub MLST представлены 6 сиквенса-типов (ST) штаммов *A. baumannii*, выделенных из медицинских организаций г. Перми (№ 942 (22F); № 943 (32F); № 944 (23F); № 945 (28F); № 946 (2179F); № 952 (31)).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, на сертифицированном оборудовании с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также специализированных компьютерных программ для качественной обработки данных. Теория исследования построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными научными публикациями, посвященными изучению биологии возбудителей, их экологической пластичности, внутривидовой изменчивости и биологических свойствах бактериофагов, как эффективных средств для лечения и профилактики бактериальных инфекций. Идея базируется на анализе теоретических и практических данных отечественных и зарубежных учёных в области использования специфических бактериофагов для диагностики и профилактики

распространенных заболеваний инфекционной природы. Использован бактериофаг для идентификации полирезистентных штаммов *A. baumannii* в качестве генотипического внутривидового маркера. Установлено, на примере *P. aeruginosa* методом серийных разведений антибиотиков и комплексным бактериофагом выявлены особенности циркуляции отдельных микробных популяций в искусственно созданной экосистеме стационара, и расшифрованы пространственные и временные границы очагов внутрибольничных инфекций.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном выполнении работы на всех этапах исследований. Автор лично выделил и охарактеризовал бактериофаг *A. baumannii*, получил комплексный бактериофаг ацинетобактер-синегнойный, изучил его основные характеристики, выполнил исследования по внутривидовой идентификации полирезистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, разработал метод оценки специфической активности бактериофага с использованием клеточных культур.

На заседании 19 мая 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Федотовой Ольге Семеновне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.11 – Микробиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор

Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
20.05.2022г.

Борисова Ольга Юрьевна

