

Заключение комиссии Диссертационного совета 64.1.004.01 при Федеральном бюджетном учреждении 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 кандидатской диссертации Воропаева Александра Дмитриевича на тему: «Особенности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – микробиология

Научный руководитель:

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

Диссертационная работа Воропаева А.Д. соответствует специальности 1.5.11. – микробиология (биологические науки).

Работа посвящена изучению биологических особенностей грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими признаками орофарингеального кандидоза в г. Москва.

Установлено преобладание грибов рода *Candida spp.* в микробиоценозе ротоглотки ВИЧ инфицированных пациентов с орофарингеальным кандидозом - 53% от всех выделенных штаммов условно-патогенных микроорганизмов, среди них 30,7% были представлены *C. albicans*.

Candida spp. выделялись как в монокультуре, так и в составе гомогенных или гетерогенных ассоциаций. Установлено преобладание гетерогенных по видовому составу ассоциаций, представленных, преимущественно, не-*albicans* видами. Наиболее часто в виде ассоциаций встречались штаммы *C. albicans* (73,3%) и *C. krusei* (100,0%), при этом ассоциации гомогенного типа были характерны для *C. albicans* (72,7%).

В результате проведенной работы определен спектр устойчивости к противогрибковым препаратам штаммов *Candida spp.*, выделенных в данной группе пациентов. Выявлен повышенный уровень устойчивости к препаратам из группы азолов, в особенности к флуконазолу: 76,9% выделенных штаммов устойчивы к данному препарату. Чувствительность к противогрибковым препаратам зависела от структуры популяции *Candida spp.*: у штаммов *C. albicans*,

выделенных из гетерогенных ассоциаций, резистентность к имидазолам встречалась более чем в 2,5 раза чаще, чем в монокультуре, а среди *C. ne-albicans* из гетерогенных ассоциаций, по сравнению с *C. albicans*, в 4 раза чаще встречалась чувствительность к итраконазолу.

Определено, что устойчивость к азолам *C. albicans*, связана с несколькими вариантами повышенной экспрессии генов *ERG11*, *CDR1*, *CDR2* и *MDR1* (100%), в том числе одновременным повышением экспрессии *CDR1* и *CDR2* (59%), *ERG11* с как минимум одним из исследуемых генов (72%), а также с мутациями в гене *ERG11* (38,9%).

Проведено MLST типирование 18 резистентных штаммов *C. albicans* с использованием следующего набора генов: *AAT1a ACC1 ADP1 MPIb SYA1 VPS13 ZWF1b*, таким образом также подтверждено участие штаммов в составе гомогенных ассоциаций. Были выявлены следующие сиквенс-типы *C. albicans*: 255, 573, 624, 747, 767, 1322, 1411, 1469, 1561, 2014, 2724, 3090, 3185, 3299, 3349, 3923, 4016, 363.

Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о значении видовой структуры ассоциаций грибов рода *Candida* в развитии микозов у иммунокомпрометированных лиц.

Оценена распространенность повышенной экспрессии генов *ERG11*, *CDR1*, *CDR2* и *MDR1*, а также мутаций в гене *ERG11* в выборке устойчивых к азолам штаммов *C. albicans*. Охарактеризованы закономерности и взаимосвязи исследованных механизмов устойчивости к противогрибковым препаратам.

Полученные данные сиквенс-типирования *C. albicans* вносят вклад в исследование ассоциаций грибов рода *Candida* и распространения резистентных штаммов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Практическая значимость работы заключается в возможности применения полученных данных о структуре популяций грибов рода *Candida* при орофарингеальном кандидозе и механизмах их устойчивости к противогрибковым препаратам в диагностике микозов у иммунокомпрометированных пациентов.

Полученная в ходе выполнения работы рабочая коллекция штаммов *Candida* депонирована в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ – Оболенск».

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», 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 17.06.2022г. Предложения по

совершенствованию лабораторной диагностики кандидозов внедрены в работу клинико-диагностической лаборатории Консультативно-диагностического центра ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (Акт внедрения от 10.06.2022).

Работа выполнена с применением современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Представленные результаты являются достоверными, поскольку цели и задачи поставлены адекватно, проведен достаточный объем исследований, статистический анализ проведен корректно. Научные положения и выводы, сформулированные Воропаевым А.Д., обоснованы и логически вытекают из результатов, полученных в ходе исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – микробиология (биологические науки).

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Анализ проверки с помощью системы «Антиплагиат» на сайте www.antiplagiat.ru показал, что оригинальный текст составляет 95,62 %, самоцитирование – 3,49%, цитирование – 0,7%, заимствование - 0,19%.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 6 российских и международных конференциях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета 64.1.004.01.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России). Согласие ведущей организации имеется.

В качестве **официальных оппонентов** предлагаются:

- Багирова Наталия Сергеевна – доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология, 14.00.14 – онкология), старший научный сотрудник бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский

центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России,

- Заславская Майя Исааковна – доктор биологических наук (03.00.07 – микробиология, 14.00.36 – аллергология и иммунология), доцент, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России).

Согласие официальных оппонентов имеется.

Заключение: комиссия Диссертационного совета 64.1.004.01 рекомендует диссертацию Воропаева Александра Дмитриевича «Особенности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ инфицированных пациентов» по специальности 1.5.11. – микробиология (биологические науки) к приему к защите.

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета 64.1.004.01:

Председатель:

Руководитель лаборатории диагностики
дифтерийной и коклюшной инфекций

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,

доктор медицинских наук, профессор

О.Ю. Борисова

Члены комиссии:

Профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Б.А. Ефимов

Руководитель центра клинических исследований,
заведующий отделом клинической фармакологии

ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»

доктор медицинских наук, профессор

С.Д. Митрохин

Главный научный сотрудник

лаборатории клинической микробиологии
и биотехнологии ФБУН МНИИЭМ

им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,

доктор биологических наук, профессор

Г.А. Дмитриев