

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.006.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО КАЗЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПРОТИВОЧУМНЫЙ ИНСТИТУТ «МИКРОБ» 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 июня 2024 г. № 10

О присуждении **Киреевой Александре Геннадьевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Генетические детерминанты патогенности штаммов стрептококков групп А, С, G, циркулирующих во Вьетнаме» по специальности 1.5.11 – микробиология принята к защите 18 апреля 2024 г. (протокол заседания № 8) диссертационным советом 64.1.006.01, созданным на базе Федерального казенного учреждения науки «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46, приказом Минобрнауки России № 903/нк от 6 августа 2015 года с изменениями в составе совета на основании приказов Минобрнауки России № 661/нк от 30 октября 2020 г. и № 561/нк от 03 июня 2021 г.

Соискатель Киреева Александра Геннадьевна, 1990 года рождения. В 2013 г. окончила Санкт-Петербургский государственный технологический институт (кафедра молекулярной биотехнологии) по специальности «Биотехнология». С октября 2013 года по настоящее время работает в отделе молекулярной микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), по совместительству является сотрудником лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга Научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра международного уровня «Центр персонализированной медицины» на базе ФГБНУ «ИЭМ». Прошла

обучение в аспирантуре на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук» в период с 2013 по 2017 г.г. по специальности 03.02.03 – микробиология.

Диссертация выполнена в отделе молекулярной микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор РАН **Дмитриев Александр Валентинович**, заведующий Научно-образовательным центром «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра международного уровня «Центр персонализированной медицины» на базе ФГБНУ «ИЭМ».

Официальные оппоненты: **Хохлова Ольга Евгеньевна**, доктор биологических наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главный научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии; **Соловьева Ирина Владленовна**, доктор биологических наук, доцент, Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующая лабораторией микробиома человека и средств его коррекции – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «**Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства**» в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, член-корр. РАН Сидоренко Сергеем Владимировичем, заведующим научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического

агентства», указала, что результаты представленной работы могут быть использованы для диагностики, лечения и профилактики заболеваний, вызванных стрептококками; полученная научная информация о структуре геномов штаммов *S. pyogenes* и *S. dysgalactiae* позволяет отслеживать эволюцию возбудителей широкого спектра местных, генерализованных и системных заболеваний человека, распространенных во всем мире, и высказала ряд вопросов и замечаний: 1. Для оценки антибиотикочувствительности автор использовала рекомендации МУК 4.12.1890-04. Следует отметить, что данный документ во многом устарел. В настоящее время в Российской Федерации принято руководствоваться ежегодно обновляемыми рекомендациями, подготовленными на основе рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам и одобренными Профильной комиссией по клинической микробиологии и антимикробной резистентности; 2. Хотелось бы узнать мнение автора о причинах высокой частоты устойчивости стрептококков к фторхинолонам. В качестве пожелания следует указать на целесообразность расшифровки механизмов устойчивости к этим препаратам; 3. Хотелось бы получить комментарии автора по Рис. 12. Обычно при iMLS_B фенотипе D-зона наблюдается и вокруг диска с клиндамицином, на рисунке этого не видно. В целом диссертационная работа Киреевой Александры Геннадьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 Микробиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи – даны фенотипическая и молекулярно-генетическая характеристики популяции стрептококков во Вьетнаме в условиях широкого распространения устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к лекарственным препаратам. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, практической значимости, диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., с изменениями, опубликованными в Постановлениях Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от

26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, от 26.10.2023 № 1768, от 25.01.2024 № 62, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Киреева Александра Геннадьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология.

Соискатель имеет 21 печатную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ общим объемом 49 страниц (2,8 п.л.), включая 4 статьи в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, 1 статью в зарубежном издании (КЗ), 10 тезисов. В 9 публикациях Киреева А.Г. является первым автором. Публикации отражают все разделы диссертации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые работы:

1. Брико, Н.И. Частота заболеваний, вызываемых стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей, и характеристика возбудителя / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, А.Г. Носик*, А.В. Дмитриев, Н.Ф. Дмитриева, Д.А. Клейменов, К.В. Липатов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 5. – Р. 24-31.

2. Носик*, А.Г. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика стрептококков, выделенных у детей младшего школьного возраста во Вьетнаме / А.Г. Носик, Ю.Ю. Ильясов, Ф.К. Линь, А.В. Дмитриев // Журн. инфектологии. – 2015. – Т. 7. – № 3. – С. 112-118.

3. Дмитриев, А.В. Поиск новых генетических детерминант *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* / А.В. Дмитриев, А.М. Киселев, А.Г. Киреева, Ю.Ю. Ильясов, А.А. Сергушичев, С.В. Казаков, О.В. Калинина // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16. – № 2. – С. 42-50.

4. Киреева, А.Г. Распространенность генетического элемента ICE-*emm12*, содержащего гены устойчивости *tetM* и *ermB*, среди российских и вьетнамских штаммов стрептококков группы А / А.Г. Киреева, О.В. Калинина, А.М. Киселев, Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, А.В. Дмитриев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 2. – С. 23-30.

5. Kireeva, A.G. Identification of novel mobile genetic elements associated with resistance to macrolide and lincosamide in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* / A.G. Kireeva, A.V. Dmitriev // The Open Microbiology Journal. – 2023. – V. 17. – № 1. – P. 1-7.

На диссертацию и автореферат дали положительные отзывы без замечаний:

1. **Виноходов Дмитрий Олегович**, доктор биологических наук, доцент, декан факультета химической и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технический университет);

2. **Афиногенов Геннадий Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета;

3. **Краева Людмила Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией медицинской бактериологии Федерального бюджетного учреждения науки "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что **Хохлова Ольга Евгеньевна** является ведущим специалистов в области изучения генетических детерминант вирулентности и устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам; **Соловьева Ирина Владленовна** – признанный специалист в сфере исследований микробиома человека и средств его коррекции, занимающийся вопросами молекулярно-генетического анализа патогенов; **В ведущей организации** работают высококвалифицированные специалисты в области инновационных подходов к диагностике инфекционных заболеваний, включая молекулярно-генетические аспекты устойчивости патогенов к антибиотикам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методические подходы к изучению клональной структуры и оценке степени генетической гетерогенности стрептококков, циркулирующих во Вьетнаме, с помощью emt-типирования и пульс-электрофореза;

предложена характеристика видового состава и клональной структуры штаммов стрептококков групп А, С и G, циркулирующих во Вьетнаме; получены новые данные, характеризующие эпидемическую значимость данных патогенов;

доказана взаимосвязь высокого уровня устойчивости к макролидам среди стрептококков группы А во Вьетнаме с появлением нового клона emm 12 генотипа с cMLS типом лекарственной устойчивости;

введена в международную базу данных GenBank информация о нуклеотидной последовательности генома эритромицин-устойчивого штамма *Streptococcus pyogenes* V31; в GenBank также депонированы последовательности геномов штаммов *S. dysgalactiae* subspecies *equisimilis* B82, *S. dysgalactiae* subspecies *equisimilis* V123, *S. dysgalactiae* subspecies *equisimilis* NT15.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана ключевая роль конъюгативного переноса мобильных генетических элементов в процессе распространения устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В среди стрептококков групп С и G; применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс микробиологических, молекулярно-генетических методов и биоинформационный анализ;

изложены приоритетные данные о генетических особенностях «тропических» штаммов стрептококков групп А, С, G, циркулирующих во Вьетнаме, заключающиеся в обнаружении новых мобильных генетических элементов, содержащих гены устойчивости к тетрациклину, макролидам и линкозамидам, что может положить основу для исследований, направленных на оценку распространенности данных детерминант в глобальном масштабе;

раскрыта возможность применения методов NGS секвенирования для оценки патогенного потенциала и резистома штаммов стрептококков групп А, С и G, а также для верификации филогенетических связей между эпидемическими штаммами, циркулирующими в различных географических регионах;

изучена динамика генетических изменений, затрагивающих геномы патогенных и условно-патогенных штаммов стрептококков в различные периоды времени, и обнаружены новые генетические маркеры наиболее вирулентных штаммов стрептококков.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в научно-исследовательскую практику сотрудников лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» протоколы биоинформатической обработки результатов высокопроизводительного секвенирования для выявления у штаммов бактерий мобильных элементов, значимых с позиции распространения антибиотикорезистентности;

определены роль и место методов полногеномного секвенирования в структуре эпидемиологического надзора за возбудителями стрептококковых заболеваний, позволяющих оценить патогенный потенциал стрептококков и высказать предположение о географических регионах происхождения отдельных генетических линий возбудителя;

создана коллекция штаммов стрептококков групп А, С, G, выделенных во Вьетнаме, пополнившая коллекцию микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург);

представлены перспективы использования, основанных на ПЦР, экспресс методов видовой идентификации стрептококков групп С и G с определением генов устойчивости к макролидам и линкозамидам.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены с использованием комплекса современных методов на сертифицированном оборудовании с привлечением большого объема фактического материала в повторяющихся экспериментах, что позволило обеспечить воспроизводимость и объективность полученных данных;

теория построена на известных, проверяемых данных, фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации и по смежным отраслям отечественных и зарубежных ученых;

идея базируется на анализе и обобщении практического передового опыта, данных научной литературы и публикаций по вопросам, посвященным изучению

распространения патогенных стрептококков и факторов, обуславливающих их устойчивость к антимикробным препаратам;

использованы современные микробиологические, биохимические, молекулярно-генетические, биоинформационные и статистические методы сбора и обработки данных. Выводы обоснованы достаточным объемом экспериментальных данных.

установлено отсутствие противоречий авторских результатов с результатами, полученными другими учеными в данной области исследований.

Личный вклад соискателя состоит в: проведении основного объема исследований, анализе литературных источников, планировании экспериментов, получении, анализе и оформлении результатов исследования, написании диссертационной работы, подготовке основных публикаций по теме исследования.

В ходе защиты диссертации были высказаны замечания редакционного характера и заданы вопросы. Соискатель Киреева А.Г. согласилась с замечаниями, ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 19 июня 2024 года диссертационный совет принял заключение: за решение важной научно-практической задачи по фенотипической и молекулярно-генетической характеристике популяции стрептококков во Вьетнаме в условиях широкого распространения устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к лекарственным препаратам, присудить Киреевой А.Г. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.11 – микробиология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23 (19 - очно, 4 - дистанционно), против – нет.

19 июня 2024 г.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Бугоркова

Ю. Попов
Попов Юрий Алексеевич

Бугоркова Светлана Александровна