

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 350.002.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ  
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ  
ЧЕЛОВЕКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 26.10.2018 г. № 15  
о присуждении Беланову Сергею Сергеевичу, гражданину РФ, ученой степени  
кандидата биологических наук.

Диссертация «Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов  
*Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в г. Санкт-Петербурге» по  
специальности 03.02.03 – микробиология принята к защите 24.08.2018 г.,  
протокол № 10 диссертационным советом Д 350.002.01 на базе Федерального  
бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной  
микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере  
защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации,  
142279, Московская обл., Серпуховский р-н, Оболенск, приказ о создании  
№ 714/нк от 02.11.2012 г.

Соискатель Беланов Сергей Сергеевич 1986 г. рождения, в 2009 г.  
закончил бакалавриат биологического факультета Санкт-Петербургского  
государственного университета по специальности «Биология», в 2011 г.  
закончил магистратуру медицинского факультета Санкт-Петербургского  
государственного университета по специальности «Биология». В 2015 г.  
окончил аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном  
учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней»  
Федерального медико-биологического агентства России, работает научным  
сотрудником в Институте биотехнологии университета Хельсинки,  
Финляндия.

Диссертация выполнена на базе отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Сидоренко Сергей Владимирович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России, заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии.

Официальные оппоненты:

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главный научный сотрудник,

Краева Людмила Александровна, доктор медицинский наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, лаборатория медицинской бактериологии, заведующая,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Федерального агентства научных организаций, г. Санкт-Петербург, в своем положительном Заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Гончаровым Артемием Евгеньевичем, заведующим лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, указала, что диссертация Беланова С.С. является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой представлено решение актуальной научной задачи –

получена исчерпывающая молекулярно-генетическая характеристика популяции *S. pneumoniae*, циркулирующей в крупном мегаполисе, что имеет важное значение для осуществления эффективного микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией, оценки эффективности современных пневмококковых вакцин и антибактериальных препаратов, своевременной коррекции подходов по профилактике и терапии пневмококковых заболеваний. Актуальность и методический уровень работы, практическая значимость результатов диссертации полностью соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям, а ее автор Беланов С.С. заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Соискатель имеет **17** опубликованных работ, в том числе по теме диссертации - **14** работ, из которых опубликованных в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК - **5** статей, 7 тезисов в материалах конференций и 2 работы в виде прочих публикаций. Объем опубликованных статей составляет 1,8 п.л., авторский вклад соискателя составляет 65 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Перова, А.Л. Клинические и бактериологические особенности острых средних отитов у детей в возрасте до 5 лет: предварительные данные/ А.Л. Перова, А.А. Рулева, **С.С. Беланов**, С.М. Харит, С.В. Сидоренко// **Педиатр. Фармакол.**- 2012.- Т. 9, № 5.- С. 22-26. Цит. **РИНЦ** = 8. Цит. Google Scholar = 8.

2. **Belanov, S.** Etiology of acute otitis media and pneumococcal serotypes in children from Saint-Petersburg / **S. Belanov**, V. Gostev, M. Volkova // **Clin. Microbiol. Inf.**- 2012. - Vol. 18, Suppl.№ 3.- P. 314. Цит. **РИНЦ** = 1. Цит. Google Scholar = 2. IF = 5.292.

3. Лобзин, Ю.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин, С.В. Сидоренко, С.М. Харит, **С.С. Беланов**, М.О. Волкова, В.В. Гостев, С.И.

Алексеевко, С.И. Петрова, Е.В. Сергеева, И.С. Королева, А.В. Орлов, Е.Я. Фролова // **Журн. Инфектол.** - 2013. - Т. 5, № 4. - С. 36-42. Цит. **РИНЦ** = 29. Цит. Google Scholar = 37.

4. Калиногорская, О.С. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг. / О.С. Калиногорская, С.С. Беланов, М.О. Волкова, В.В. Гостев, С.В. Сидоренко// **Антибиот. Химиотер.** - 2015. - Т. 60, № 1-2.- С. 10-18. Цит. **РИНЦ** = 17. Цит. Google Scholar = 19.

5. Цветкова, И.А. SNP-Полиморфизм в геномах изолятов *Streptococcus pneumoniae* СС320, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам / И.А. Цветкова, М.О. Волкова, О.С. Калиногорская, С.С. Беланов, В.В. Гостев, С.В. Сидоренко// **Антибиот. Химиотер.** - 2016.- № 11-12.- С. 21-27.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы без замечаний от: (1) д-ра мед. наук, доцента **Захаровой Юлии Александровны**, главного научного сотрудника, заместителя директора по научной работе Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; (2) д-ра мед. наук **Припутневич Татьяны Валерьевны**, заведующей отделом микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава РФ, г. Москва (3) д-ра биол. наук, профессора **Тартаковского Игоря Семеновича**, заведующего лабораторией легионеллеза Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии Минздрава РФ, г. Москва; (4) канд. мед. наук, доцента **Пунченко Ольги Евгеньевны**, доцента кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного Государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что:

доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ **Афанасьев Станислав Степанович** является признанным специалистом в области клинической микробиологии и эпидемиологии, а также имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской

диссертации Беланова С.С. (**Аллергол. Иммунол. - 2013.** – Т. 14 - № 1. - С. 40-41; **Иммунопатол. Аллергол. Инфектол. - 2014.** - № 4. - С. 61-69; **Астраханс. Мед. Журн. - 2014.** - Т. 9. - № 1. - С. 83-93; **Иммунол. - 2015.** - Т. 36. - № 5. - С. 290-295; **Клин. Лаб. Диагн. - 2016.** - Т. 61. - № 2. - С. 117-121; **Журн. МедиАль. - 2016.** - № 1 (18). - С. 36);

доктор мед. наук **Краева Людмила Александровна** является высококомпетентным специалистом в сфере медицинской микробиологии и клинико-лабораторной диагностики бактериальных инфекций и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Беланова С.С. (**Саратов. Науч-Мед. Журн. - 2014.** - Т. 10. - № 2. - С. 276-280; **Клин. Лаб. Диагнос. - 2015.** Т. 60. № 11. С. 58-61; **Инфекционные болезни. - 2015.** – Т. 13. - № 1. - С. 71-74; **Бактериол. - 2017.** – Т.2 - № 3. - С. 72-73; **Инф. Иммунол. - 2018.**- Т. 8. - № 1. - С. 61-70; **Adv. Intelligent Syst. Comput. - 2018.** - Т. 658. - С. 198-206.).

Назначение ведущей организации обосновано широкой известностью ее достижений в области изучения вопросов молекулярной эпидемиологии инфекционных заболеваний, геномного полиморфизма патогенных бактерий, методов молекулярной диагностики возбудителей инфекций, антибиотикорезистентности у грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также наличием публикаций в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Беланова С.С. (**Вопр. Вирусол. - 2013.** - Т. 58. - № 3. - С. 28-31; **Clin. Microbiol. Inf. - 2013.** - Т. 19. - № 5. - С. E222-E229; **Мол. Генет. Микробиол. Вирусол. - 2013.** - № 1. - С. 26-30; **J. Vaccines - 2015.** - Т.6. - №6. - С. 1000304; **J. Inf. Dis. Ther. - 2015.** - Т. 3. - № S4. - С. 92; **Мед. Академ. Журн. - 2016.** - Т. 16. - № 3. - С. 82-89; **Open Microbiol. J. - 2016.** - Т. 10. - С. 168-175; **Orig. Res. - 2018.** - № 4. - С. 53-54).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан и оптимизирован мониторинг за генетическими процессами в локальной пневмококковой популяции, основанный на определении

серотипового пейзажа популяции, уровня устойчивости к основным антибактериальным препаратам, клональной структуры популяции на основе полногеномного секвенирования штаммов *S. pneumoniae*;

предложено включение пневмококковых конъюгированных вакцин в Национальный календарь прививок Российской Федерации, на основании произведенной оценки степени покрытия популяции Санкт-Петербурга современными конъюгированными пневмококковыми вакцинами;

доказана в 2013 г. необходимость применения 13-валентной конъюгированной вакцины для массовой иммунизации детей в возрасте до 2-х лет в г. Санкт-Петербурге;

введены основы для дальнейшего наблюдения за генетическими и фенотипическими процессами, происходящими в популяции пневмококков, связанными с распространением среди пневмококков резистентности к антибактериальным препаратам, используемым в эмпирической этиотропной терапии респираторных инфекций.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что среди штаммов *S.pneumoniae*, вызывающих острый средний отит, внебольничную пневмонию и здоровое носительство у детей, преобладали штаммы серотипов 19F, 23F, 3 и 6; для них характерны высокие показатели устойчивости к антибактериальным препаратам хлорамфениколу (46 %), тетрациклину (33 %), эритромицину (31 %), клиндамицину (14 %) и пенициллину (10 %), в меньшей степени – к амоксициллину (2 %), цефотаксиму (1 %) и цефтаролину (1 %);

применительно к проблематике диссертации результативно, с получением обладающих новизной результатов, использован комплекс методов молекулярно-биологических (ПЦР-идентификация и типирование пневмококков, МЛСТ-типирование, полногеномное секвенирование) и базовых микробиологических методов (культивирование бактерий, идентификация на селективной среде, оценка чувствительности к антибиотикам), а также биоинформатических (первичная оценка качества и

обработка результатов полногеномного секвенирования, сборка геномов, аннотация, филогенетический анализ, анализ резистоста);

изложены доказательства гетерогенности популяции *S. pneumoniae*, циркулирующей в Санкт-Петербурге, на основании данных серотипирования, оценки уровня устойчивости к антибактериальным препаратам и клональности изолятов;

раскрыта связь циркулирующих в локальной популяции изолятов с глобальными клональными комплексами *S. pneumoniae* CC320/271, CC315/9 и CC423/15; оценено их влияние на увеличение доли штаммов серотипов 19F и 19A, характеризующихся множественной устойчивостью к бета-лактамам и макролидным антибиотикам;

изучены механизмы формирования устойчивости к антибиотикам в локальной популяции *S. pneumoniae* с использованием технологий ПЦР и полногеномного секвенирования; впервые произведена оценка глобального резистоста наиболее распространенных штаммов пневмококков;

проведена модернизация стратегии превенции пневмококковых заболеваний в Санкт-Петербурге: оценен вероятный охват пневмококковой популяции 7-ми, 10-ти и 13-ти валентными конъюгированными вакцинами, на основании данных о серотиповом составе популяции пневмококков, циркулирующих в мегаполисе.

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

разработаны и внедрены Методические рекомендации «Механизмы антибактериальной резистентности у пневмококков», которые используются для повышения эффективности терапии и профилактики пневмококковых инфекций в отделе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии и в отделении специфической профилактики инфекционных болезней и иммунодефицитных состояний Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России (Акты

внедрения от 01.12.2014 г. и 01.12.2018 г.); Учебная программа для курсов повышения квалификации практикующих клинических специалистов «Молекулярные методы идентификации и типирования *S. pneumoniae* в клиническом материале» на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России - учрежденческий уровень внедрения;

определены перспективы использования пневмококковых конъюгированных вакцин в рамках Национального календаря прививок Российской Федерации; в 2013 г. в Санкт-Петербурге для массовой иммунизации детей в возрасте до 2-х лет была отобрана 13-валентная конъюгированная вакцина – федеральный уровень внедрения;

создана электронная база данных клинического материала и чистых культур, собранных и обработанных в 2010-2015 гг. как основа для формирования в Санкт-Петербурге системы наблюдения за серотиповым составом и антибиотикорезистентностью *S. pneumoniae*, вызывающих различные нозологические формы пневмококковых инфекций; в коллекцию микроорганизмов учреждения депонировано 250 изолятов чистых культур *S. pneumoniae* – федеральный уровень внедрения;

представлены в базу данных GenBank риды и драфт-последовательности геномов 13 изолятов пневмококков; в базу данных MLST на базе Оксфордского университета (Оксфорд, Великобритания, <https://pubmlst.org/spneumoniae/>) - информация о 84 изолятах *S. pneumoniae*, относящихся к 56 сиквенс-типам – международный уровень внедрения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты экспериментальной работы были получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов в разных условиях, задействованы современные методы исследований, работы проводились согласно существующим Российским и международным протоколам;



теория исследования согласуется с опубликованными экспериментальными данными, полученными зарубежными исследователями в других регионах мира;

идея диссертационного исследования базируется на анализе большого объема литературных данных, касающихся вопросов клинической значимости, антибиотикорезистентности, вирулентности и эволюции бактерий вида *S. pneumoniae*, методов терапии и профилактики пневмококковых инфекций, серотипового пейзажа и клональности глобальной пневмококковой популяции, эффективности существующих пневмококковых вакцин;

использовано сравнение данных, полученных автором в ходе исследования, с представленными в научной литературе;

установлено совпадение полученных автором результатов с опубликованными ранее в научной литературе данными других авторов: ведущая роль *S. pneumoniae* как одной из главных причин детской смертности в мире; растущий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам разных функциональных классов; распространение глобальных мультирезистентных клональных комплексов, экспоненциальное увеличение доли «невакцинных» штаммов в ответ на вакцинацию 7-ми валентной конъюгированной вакциной; важность регулярного и планомерного мониторинга серотипового состава, уровня антибиотикорезистентности и клональности пневмококковых популяций для эффективной терапии и профилактики пневмококковых инфекций;

использованы современные методы получения и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в:

проведении автором лично работ по идентификации и типированию пневмококковой ДНК в образцах клинического материала; выделению чистых культур *S. pneumoniae* из образцов клинического материала от больных с различными пневмококковыми заболеваниями и от бессимптомных носителей; ПЦР-серотипированию образцов пневмококковой ДНК из клинического материала и чистых культур; по оптимизации схемы мультиплексных ПЦР-

реакций для серотипирования, с учетом особенностей структуры популяции г. Санкт-Петербурга, по ПЦР-детекции генетических детерминант антибиотикорезистентности и генов ворсинок; по оценке чувствительности (минимальных подавляющих концентраций) штаммов к антибактериальным препаратам; по МЛСТ-типированию циркулирующих в популяции *S. pneumoniae* клональных линий, по подготовке геномных библиотек для полногеномного секвенирования, по биоинформатическому анализу результатов полногеномного секвенирования. Кроме того, автор принимал участие в подготовке материалов к публикации в научных журналах и на конференциях.

На заседании 26.10.2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Беланову Сергею Сергеевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **15** человек, из них **7** докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, участвовавших в заседании, из **21** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за **15** против **нет**, недействительных бюллетеней **нет**.

Председатель

диссертационного совета \_\_\_\_\_ (Дятлов Иван Алексеевич)

Ученый секретарь

диссертационного совета \_\_\_\_\_ (Фурсова Надежда Константиновна)

Дата оформления Заключения – 26.10.2018 г.

Печать организации, на базе которой создан диссертационный совет.

