

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 350.002.01,
СОЗДАННОГО 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 11.06.2021 г. № 15
о присуждении Скрябину Юрию Павловичу, гражданину РФ, ученой степени
кандидата биологических наук.

Диссертация «Молекулярная характеристика штаммов *Staphylococcus aureus*, возбудителей токсикоинфекций, изолированных в разных регионах России» по специальности 03.02.03 – микробиология принята к защите 09.04.2021 г., протокол № 5, диссертационным советом Д 350.002.01, созданным 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., г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», приказ о создании № 714/нк от 02.11.2012 г.

Соискатель Скрябин Юрий Павлович, 1987 г. рождения, в 2010 г. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» по специальности «Микробиология». С 2010 по 2013 гг. Скрябин Ю.П. обучался в очной аспирантуре Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по направлению 03.02.03 – микробиология; работает научным сотрудником лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной

микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Диссертация выполнена в лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель – кандидат медицинских наук (специальность 03.02.03 – микробиология) **Абаев Игорь Валентинович**, Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, лаборатория антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Припутневич Татьяна Валерьевна, доктор медицинских наук (специальность 03.02.03 – микробиология), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, директор,

Мавзютов Айрат Радикович, доктор медицинских наук (специальность 03.02.03 – микробиология), профессор, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии, заведующий кафедрой,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном **Сидоренко Сергеем**

Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, указала, что диссертационная работа Скрябина Юрия Павловича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с молекулярно-генетической характеристикой штаммов *S. aureus*, выделенных во время вспышек пищевой инфекции и эксфолиативного дерматита на территории Российской Федерации. Представленные на защиту положения диссертации можно квалифицировать как научное достижение в современной микробиологии. 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 24.04.2016 г. № 335, от 02.06.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Скрябин Юрий Павлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – «микробиология».

Соискатель имеет **32** опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано **26** работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано **6** работ, а также зарегистрирована в Госреестре **1** база данных. Общий объем работ – 2,1 п. л.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Абаев, И.В. Генотипирование изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных при вспышке эксфолиативного дерматита новорождённых / И.В. Абаев, **Ю.П. Скрябин**, Э.И. Печерских, И.П. Мицевич, Е.В. Мицевич, О.В. Коробова, В.А. Гриценко, Э.А. Светоч // **Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.** – **2014.** – Т. 16, № 1. – С. 70-77. Scopus, РИНЦ (IF = 1,904, Цит. = 1).

2. Онищенко, Г.Г. Молекулярно-генетическая идентификация штамма *Staphylococcus aureus* – возбудителя пищевой токсикоинфекции при вспышке в Санкт-Петербурге в 2013 г. / Г.Г. Онищенко, И.В. Абаев, И.А. Дятлов, **Ю.П.**

Скрябин, О.В. Коробова, П.В. Соловьёв, А.Г. Богун // Вестн. Рос. Акад. Мед. Наук. – 2014. – Т. 9-10. – С. 33-38. Scopus, РИНЦ (IF = 1,499, Цит. = 5).

3. Abaev, I. Draft genome sequences of exfoliative toxin A-producing *Staphylococcus aureus* strains B-7772 and B-7777 (CC8/ST2993) and B-7774 (CC15/ST2126), isolated in a maternity hospital in the Central Federal District of Russia / I. Abaev, **Y. Skryabin**, A. Kislichkina, A. Bogun, O. Korobova, N. Mayskaya, I. Shemyakin, I. Dyatlov // **Genome Announc.** – 2016. – Vol 4, N 2. Web of Science (IF = 0,79, Цит. = 2), Scopus, РИНЦ.

4. Абаев, И.В. Геномный анализ штаммов *Staphylococcus aureus* клональной линии 30 – возбудителей пищевой инфекции в Российской Федерации / И.В. Абаев, **Ю.П. Скрябин**, А.А. Кисличкина, О.В. Коробова, И.П. Мицевич, Т.Н. Мухина, А.Г. Богун, И.А. Дятлов // **Вестн. Рос. Акад. Мед. Наук.** – 2017. – № 5, Т 72. – С. 346-354. Scopus, РИНЦ (IF = 1,499, Цит. = 3).

5. Abaev, I. Draft Genome Sequences of Eight *Staphylococcus aureus* Strains Isolated during Foodborne Outbreaks / I. Abaev, **Y. Skryabin**, A. Kislichkina, A. Bogun, O. Korobova, I. Dyatlov // **Genome Announc.** – 2018. – 6(5). Web of Science (IF = 0,79, Цит. = 1), Scopus, РИНЦ.

6. Абаев, И.В. Сравнение гемолитической активности и генов гемолитических токсинов клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, изолированных на территории РФ. / И.В. Абаев, **Ю.П. Скрябин**, О.В. Коробова, О.В. Полосенко, А.П. Шепелин // **Клин. Лаб. Диагн.** – 2019. – Т. 64, №. 5. – С. 294-298. Scopus, РИНЦ (IF = 0,544).

7. Абаев, И.В. Клинические штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные в центральном регионе России / И.В. Абаев, **Ю.П. Скрябин**, И.Г. Говорунов // **База данных № 2019620329** от 27.02.2019 г.

На диссертацию и автореферат поступило **3** положительных отзыва от: **(1)** д-ра биол. наук **Прудниковой Светланы Владиславны**, профессора базовой кафедры биотехнологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск – без замечаний; **(2)** д-ра мед. наук **Григорьевской Златы Валерьевны**, заведующей лабораторией микробиологической диагностики и

лечения инфекций в онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – без замечаний; (3) канд. биол. наук **Бабусенко Елены Сергеевны**, доцента кафедры биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технический университет имени Д. И. Менделеева», г. Москва, содержал вопросы: «1) В таблицах 1 и 2 приведены данные по Якутску за 2018 г., но они не учитываются ни в общем числе пострадавших - в тексте приведено 575 человек, ни в числе изучаемых изолятов - в тексте 102 изолята; 2) Из таблицы 4 не видно, что выделенные штаммы кодируют ген токсина А или гены А и В. Возможно, это опечатка, и автор предполагал дать ссылку на таблицу 6. Кстати, в таблицах гены токсинов обозначены строчными буквами, а в списке сокращений – прописными; 3) По каким критериям были отобраны штаммы - 23 штамма - для полногеномного секвенирования?».

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что д-р мед. наук **Припутневич Татьяна Валерьевна** является признанным специалистом в сфере микробиологии стафилококков, имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Скрыбина Ю.П. (**Inf. Gen. Evol.** – 2016. – Т. 39. – Р. 99-105; **Мол. Ген. Микробиол. Вирусол.** – 2016. – Т. 34, № 1. – С. 18-25; **Вестн. Росздравнадз.** – 2017. – № 4. – С. 34-41; **Мед. Алфавит.** – 2017. – Т. 4, № 38 (335). – С. 5-9; **Вестн. РГМУ.** – 2017. – № 1. – С. 26-33; **Антибиот. Химиотер.** – 2018. – Т. 63, № 7-8. – С. 33-40; **Акуш. Гинекол.** – 2018. – № 5. – С. 86-94; 2020. – № 8. – С. 177-186; **Акуш. Гинекол. Нов. Мнен. Обуч.** – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 53-61; **Неонатол. Нов. Мнен. Обуч.** – 2020. – Т. 8, № 3 (29). – С. 7-17);

д-р мед. наук, профессор **Мавзютов Айрат Радикович** является специалистом в области микробиологии и молекулярной характеристики микроорганизмов и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Скрыбина Ю.П. (**Вестн. БГМУ.** – 2016. – № 6. – С. 104-106; **Росс. Стомат.** – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 36-39; **Мед. Вестн. Башкорт.** – 2016. – Т. 11, № 2 (62). – С. 19-23; **Бюлл. ОНЦ УрО РАН.** –

2017. – № 1. – С. 2; 2018. – № 3. – С. 2; **Пародонтол.** – 2017. Т. 22, № 1 (82). – С. 70-73; **Мол. Ген. Микробиол. Вирусол.** – 2017. – Т. 35, № 3. – С. 103-108; **Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунол.** – 2018. – № 4. – С. 56-62; **Клин. Лаб. Диагн.** – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 55-60; **Microbiol.** – 2020. – V. 89, N. 1. – P. 13-27; **Int. J. Antimicrob. Agents.** – 2020. – V. 56, N. 1. – P. 105983).

Назначение ведущей организации обосновано широкой известностью ее достижений в области молекулярной характеристики и антибиотикорезистентности *S. aureus*, наличием публикаций в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Скрябина Ю.П. (**Антибиот. Химиотер.** – 2016. – Т. 61, № 9-10. – С. 17-21; **Inf. Gen. Evol.** – 2017. – Т. 53. – С. 189-194; **Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.** – 2017. – Т. 19, № S1. – С. 19-20; **J. Glob. Antimicrob. Res.** – 2018. – Т. 12. – С. 21-23; **Front Microbiol.** – 2018. – Т. 9. – С. 1436; **Экол. Генет.** – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 4-10; **Антибиот. Химиотер.** – 2018. – Т. 63, № 7-8. – С. 11-16; 2020. – Т. 65. – № 9-10. – С. 3-7; **Future Microbiol.** – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 345-352; **Microbio Drug Res.** – 2019. – Т. 25, № 10. – С. 1401-1409; **Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.** – 2019. – Т. 21, № S1. – С. 66; **Генет.** – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 282-291), а также наличием ученых, являющихся безусловными специалистами по теме диссертации Скрябина Ю.П.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая «ПЦР тест-система *S. aureus*-MRS+TOX» в реальном времени, позволившая идентифицировать и охарактеризовать по наличию генов токсинов (токсина синдрома токсического шока, TST; лейкоцидина Пантон-Валентайна, Luk-PV; эксфолиативного токсина В, ETB) штаммы *S. aureus*, возбудители пищевой токсикоинфекции и эксфолиативного дерматита новорожденных на территории Российской Федерации, принадлежащие к клональным комплексам CC1, CC5, CC8, CC12, CC15, CC30, CC45 и CC121;

предложен алгоритм экспресс-анализа изолятов *S. aureus*, предназначенный для типирования и идентификации штаммов – возбудителей вспышек пищевой токсикоинфекции и эксфолиативного дерматита

новорожденных, включающий в себя дополнительный этап *coa*-ПЦР-ПДРФ, что позволило ускорить типирование штаммов *S. aureus*;

доказано наличие феномена ETA-конверсии штамма *S. aureus* клонального комплекса CC8 бактериофагом Sa1int типа, что привело к формированию нового эпидемического клона *S. aureus*, способного вызывать эксфолиативный дерматит у новорожденных.

введены новые понятия о том, что выявленные в разных регионах России штаммы *S. aureus* – возбудители эксфолиативного дерматита новорожденных, имеют ассоциацию между географической локализацией и клональным комплексом: CC8 и CC15 в Европейском регионе, CC121 - в восточных регионах Российской Федерации.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что в процессе развития пищевой токсикоинфекции произошло формирование вариантов штамма *S. aureus* клонального комплекса CC1 за счёт изменения профиля мобильных генетических элементов – бактериофага Sa3int типа и острова патогенности SaPI3, несущих гены энтеротоксинов А и В; продукция энтеротоксинов А и В доказана с помощью иммуноферментного анализа;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: микробиологических (культивирование бактерий, определение чувствительности к антибактериальным препаратам), молекулярно-генетических (выделение нуклеиновых кислот, амплификация, секвенирование по Сэнгеру, рестрикционный анализ, полногеномное секвенирование), биоинформатических (анализ данных секвенирования по Сэнгеру, сборка и аннотация данных полногеномного секвенирования, поиск мобильных генетических элементов, филогенетический анализ) и иммунологических (иммуноферментный анализ).

изложены принципы организации геномов бактериофагов Sa1int и Sa3int типов, способных осуществлять положительную ETA- и SEA-конверсию штаммов *S. aureus* клональных комплексов CC1, CC8, CC15, CC30, CC121;

раскрыты различные эволюционные пути развития геномов бактериофагов: а) полная консервативность нуклеотидной последовательности бактериофагов Salint-типа в геномах *S. aureus* CC15 и бактериофагов Sa3int-типа в геномах *S. aureus* CC30; б) мозаицизм нуклеотидных последовательностей бактериофагов Salint-типа в геномах *S. aureus* клональных комплексов CC8 и CC121, и бактериофагов Sa3int-типа в геномах *S. aureus* клональных комплексов CC1, CC5 и CC12;

изучены штаммы *S. aureus*, возбудители эксфолиативного дерматита новорожденных, выделенные в городах Белгород, Красногорск, Оренбург, Псков, Ульяновск и Южно-Сахалинск в 2012-2016 гг., принадлежащие к трём клональным комплексам - CC8, CC15 и CC121; штаммы *S. aureus*, возбудители массовых вспышек пищевой токсикоинфекции в городах Санкт-Петербург и Якутск и Тверской области в 2013-2018 гг., принадлежащие к двум клональным комплексам - CC1 и CC30;

проведена модернизация метода типирования изолятов *S. aureus*, путем дополнения его методом изучения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов варибельного участка гена *coa*, что позволило осуществить быструю идентификацию возбудителей вспышек пищевой токсикоинфекции и эксфолиативного дерматита новорожденных.

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

разработаны и внедрены методические рекомендации «Генотипирование изолятов *Staphylococcus aureus* при расследовании вспышек стафилококковых токсикоинфекций», утвержденные Учёным советом ФБУН ГНЦ ПМБ 18.03.2019 г., протокол № 2 – учрежденческий уровень внедрения;

определены и охарактеризованы на геномном уровне 104 штамма *S. aureus*, возбудителей пищевой токсикоинфекции и эксфолиативного дерматита новорожденных на территории Российской Федерации, принадлежащие клональным комплексам CC1, CC5, CC8, CC12, CC15, CC30, CC45 и CC121, полногеномные последовательности 42 штаммов размещены в международной базе данных GenBank - международный уровень внедрения;

создана коллекция из 60 охарактеризованных молекулярно-генетическими методами (MLST, *spa*-тип, определение генов токсинов, *coa*-ПЦР-ПДРФ профиль) штаммов *S. aureus*, депонированных в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск», для 42-х проведено полногеномное секвенирование – федеральный уровень внедрения;

представлена и зарегистрирована База данных «Клинические штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные в центральном регионе России» (Свидетельство о государственной регистрации № 2019620329 от 27.02.2019 г.) – федеральный уровень внедрения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, воспроизводимость результатов проверена в различных условиях с необходимым количеством повторов;

идея диссертационного исследования об изучении штаммов *S. aureus*, выделяемых при вспышках пищевой токсикоинфекции и эксфолиативного дерматита опирается на анализ имеющихся в научной литературе экспериментальных и теоретических данных, обобщении опыта ведущих исследовательских групп, занимающихся изучением вирулентности штаммов *S. aureus*;

установлена корреляция полученных автором результатов с опубликованными ранее в научной литературе данными независимых зарубежных авторов, в частности, соответствие клональных комплексов штаммов *S. aureus*, способных вызывать пищевую интоксикацию и эксфолиативный дерматит;

использованы современные методы получения и обработки данных, визуализации: программы Newbler, SPAdes, Ugene, Mauve, PHAST, PlasmidFinder, wombac, ClustalW и SplitsTree.

Личный вклад соискателя состоит в:

проведении автором лично следующих этапов работы: анализ научной литературы, планирование экспериментов, выполнение молекулярно-генетических экспериментов, биоинформатический анализ, подготовка

публикаций, представление устных докладов и стендовых сообщений на конференциях.

На заседании 11.06.2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Скрябину Ю.П. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 11 докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 20, против 0, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета
д.б.н., профессор


_____ (Шемякин Игорь Георгиевич)

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.б.н.


_____ (Фурсова Надежда Константиновна)

Дата оформления Заключения – 11.06.2021 г.

Печать организации, на базе которой создан диссертационный совет.

