

ФМБА РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Детский научно-клинический
центр инфекционных болезней
Федерального
медико-биологического агентства»
(ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)
адрес: 197022, Санкт-Петербург
ул. Профессора Попова, д.9
тел. (812) 234-60-04 факс (812) 234-9691
e-mail: niidi@niidi.ru; nii_detinf@fmbamail.ru
ОКПО 01966495, ОГРН 1037828009548
ИНН/КПП 7813045265 / 781301001
30.08.2021 № 01-21/1099
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
доктор медицинских наук доцент

Усков А.Н.

2021 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального Медико-биологического агентства».

Диссертация «Генотипическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*, принадлежащих к эпидемическим генетическим линиям» выполнена в научно-исследовательском отделе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

В 2001 году Цветкова Ирина Анатольевна закончила Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова), медико-биологический факультет, по специальности «медицинская биохимия».

В период подготовки диссертации соискатель Цветкова Ирина Анатольевна работала в научно-исследовательском отделе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в должности младшего научного сотрудника.

В 2020 году закончила заочную аспирантуру в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России по специальности «микробиология».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано Федеральным Государственным бюджетным учреждением ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Научный руководитель – Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

По результатам рассмотрения диссертации «Генотипическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*, принадлежащих к эпидемическим генетическим линиям» принято следующее заключение:

Оценка выполненной сотрудником работы. Диссертация Цветковой И.А. «Генотипическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*, принадлежащих к эпидемическим генетическим линиям» выполнена в научно-исследовательском отделе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в соответствии с планом научно-исследовательских работ.

Изучение адаптивных возможностей пневмококка, а также эволюционных процессов в структуре популяции *S. pneumoniae*, циркулирующих в Российской Федерации, является особенно актуальным в условиях повсеместно проводимой в России и мире антипневмококковой вакцинации - этому и посвящена диссертационная работа Цветковой Ирины Анатольевны. Полученные результаты позволят в дальнейшем получить информацию об изменениях, касающихся как эпидемиологической ситуации в России, так и генетических процессов, детерминирующих ответ популяции пневмококка на методы профилактики и лечения.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по диссертационной работе, результат которого представлен в обзоре литературы. Все этапы экспериментальной и аналитической работы, а также литературный обзор, выполнены самостоятельно. Отдельные этапы работы (полногеномное секвенирование изолятов, некоторые этапы биоинформатического анализа) выполнены вместе с коллегами отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Автором лично проведена статистическая обработка и обобщение результатов исследования, написание текста диссертации, формулирование.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объемом выборки изолятов *S. pneumoniae*.

Методики исследования современные, выводы логичны и вытекают из содержания работы. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных. Собранные материалы были подвергнуты тщательной комплексной обработке с использованием биоинформатических и статистических методов, принятых в современной науке.

Обсуждение результатов проведено с учетом современных данных медицинской и биологической науки. Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, хорошо обоснованы и подтверждены фактическим материалом.

Вышеуказанное позволяет считать полученные результаты достоверными, сделанные выводы строго обоснованными и вытекающими из результатов проведенных исследований.

Научная новизна исследования. 1. В результате филогенетического анализа выявлено, что мировая популяция *S. pneumoniae* представлена тремя глобальными группами А, В1 и В2. Наибольший вклад в деление на данные группы вносят гены, кодирующие: сигнальную пептидазу 1, участвующую в процессинге секретируемых белков; гены глюкокиназы и глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы, регулирующие поток глюкозы в клетку. В группе А доминируют серотипы 23F, 19F, 14, 23A, в группе В1 – серотипы 11A, 19F, 19A, 1, 9N, а в группе В2 – серотипы 6A/B/E, 3, 19A, 7F, 5. Группа В2 ассоциируется преимущественно с серотипами, не входящими в состав вакцины ПКВ7.

2. Установлено, что происходившие в 2000 – 2010 гг. изменения в структуре популяции пневмококков, циркулирующих в Российской Федерации, были обусловлены изменениями в структуре глобальной популяции в ответ на массовую вакцинацию ПКВ7 в различных регионах мира. Происходивший в этот период рост устойчивости к бета-лактамам и макролидным антибиотикам связан с преимущественным глобальным распространением серотипа 19A, не входящего в состав ПКВ7.

3. Выявлена глобальная тенденция к распространению после 2000 г. генетических линий, ассоциированных с инвазивностью (группа В2).

4. Установлено, что особенности метаболизма углеводов и ароматических аминокислот (пневмококки способны синтезировать фенилаланин, тирозин и триптофан) детерминируют регуляцию клеточных процессов пневмококка и фенотипические особенности, в том числе вирулентный потенциал пневмококка. Серотип-специфичная вакцинация, приводящая к исключению из циркуляции распространенных генетических

линий пневмококка, обладающих большей способностью к адаптации за счет энергообеспечивающих систем (АТФ, НАДФН, фосфотрансферазные системы), может приводить к распространению генетических линий, характеризующихся большей вирулентностью.

5. Показана ассоциация вариабельности гена *strH*, кодирующего экспрессируемую на поверхности клеточной стенки экзо-β-D-N-ацетилглюкозаминидазу, с инвазивностью. Установлено, что белок StrH – потенциальный кандидат в мишени для белковой антипневмококковой вакцины.

Практическая значимость. Полученные в ходе проведенного исследования новые научные данные значительно дополняют и уточняют существующие представления об эволюции *S. pneumoniae*, его метаболических особенностях и возможностях адаптации.

Получена, так называемая, «точка отсчета», отражающая состояние структуры популяции *S. pneumoniae* на момент начала антипневмококковой вакцинации в России. Полученные результаты позволят в дальнейшем получить информацию об изменениях, касающихся как эпидемиологической ситуации в России, так и генетических процессов, детерминирующих ответ популяции пневмококка на методы профилактики и лечения.

Специальность, которой соответствует диссертация

Работа посвящена одной из актуальных проблем клинической микробиологии – изучению генетических особенностей изолятов *S. pneumoniae*, относящихся к эпидемическим генетическим линиям, циркулирующим в Российской Федерации. Тема диссертационного исследования соответствует специальности 1.5.11 - «микробиология».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Результаты исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на 11 конференциях и научных форумах, в том числе международных: ECCMID-XXIV (Барселона, Испания, 10-13.05.2014), CCMID-XXV (Копенгаген, Дания, 25-28.04.2015), The 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases - ISPPD 2018 (Глазго, Шотландия, 26–30.06.2016), ECCMID-XXVII (Вена, Австрия, 22-25.04.2017), Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии – XXI Кашкинские

чтения (Санкт-Петербург, Россия, 14-16 июня 2017 г.), 7th European Conference on Prokaryotic and Fungal Genomics – ProkaGENOMICS (Геттинген, Германия, 19-22.09.2017), 4-5я Российская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» (Москва, Россия, 14-15 ноября 2018 г.), Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии – XXI Кашкинские чтения (Санкт-Петербург, Россия, 6-8 июня 2018 г.), Bioinformatics: from Algorithms to Applications 2019 – BiATA 2019 (Санкт-Петербург, Россия, 20-22.06.2019), 2-й Российский микробиологический конгресс (Саранск, Россия, 23-27 сентября, 2019), 12th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases – ISPPD-12 (Торонто, Канада, 21-25.06.2020).

Апробация диссертационной работы И. А. Цветковой состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 24 сентября 2020 г., протокол №8. Решение Ученого совета: Диссертационную работу на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Генотипическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*, принадлежащих к эпидемическим генетическим линиям» по специальности «микробиология» младшего научного сотрудника отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии И. А. Цветковой после доработки представить в Диссертационный совет для публичной защиты.

Все замечания, высказанные на заседании Ученого совета, автором работы учтены, недостатки исправлены, диссертация оформлена в соответствии с правилами.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Цветкова И. А.** SNP-полиморфизм в геномах изолятов *Streptococcus pneumoniae* CC320, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам. / Цветкова И. А., Волкова, М. О., Калиногорская О. С. [и др.]. // Антибиотики и химиотерапия. - 2016. - Т. 61, № 11-12. - С. 11-12.
2. **Цветкова И. А.** Клональная структура популяции изолятов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в России с 1980 по 2017 гг. / Цветкова И. А., Беланов С. С., Гостев В. В. [и др.]. // Антибиотики и химиотерапия. - 2019. - Т. 64, № 5-6. - С. 22-31.
3. **Цветкова И. А.** Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»). / Муравьев А. А., Чагарян А. Н., Иванчик Н. В., Куркова А. А., Цветкова И. А. [и др.],

«Spectrum» Исследовательская Группа.//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2019. - Т. 21, № 4. - С. 275-281.

4. **Tsvetkova I.** Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation ater introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. / Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y., Briko N., Kozlov R., Namazova-Baranova L., Tsvetkova I. [et al].//Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. - 2020. V. 96, №1. - P. 114914.

Вывод. Диссертация Цветковой Ирины Анатольевны «Генотипическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*, принадлежащих к эпидемическим генетическим линиям» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – «микробиология» и может быть опубликована на сайте Диссертационного совета.

Старший научный сотрудник
НИО медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
кандидат медицинских наук

Л.И.Железова

Ученый секретарь ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
кандидат медицинских наук доцент



В.М. Волжанин