

## ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника, ведущего научного сотрудника отдела бактериальных инфекций, заведующего лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации Жуховицкого Владимира Григорьевича на диссертационную работу Долинного Сергея Владимировича на тему: «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни, 1.5.11. – Микробиология

Диссертационная работа С.В. Долинного “Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами”, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни, 1.5.11. – Микробиология (далее – ДИССЕРТАЦИЯ), посвящена актуальной для инфектологии, микробиологии, эпидемиологии, организации здравоохранения проблеме – рациональной диагностике и терапии осложнённых форм COVID-19.

Актуальность избранной автором ДИССЕРТАЦИИ темы исследования не оставляет сомнений, поскольку у значительного числа больных COVID-19, в первую очередь, принадлежащих к старшим возрастным группам, на фоне вирус-индуцированной иммуносупрессии развиваются тяжелые бактериальные осложнения, зачастую приводящие к летальному исходу. Кроме того, эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия больным COVID-19 неизбежно приводит к нарушениям микробиома кишечника, продвижению бактерий вдоль кишечного-лёгочной оси, селекции резистентных форм бактерий и эпидемическому распространению последних. Таким образом, микробиологический мониторинг бактериальных патогенов, потенциально способных к формированию осложнений COVID-19, может рассматриваться в качестве неотъемлемой составляющей комплексной диагностики этого заболевания, призванной, в частности, определять схему этиотропной его терапии. Степень разработанности темы исследования охарактеризована исчерпывающе, с учётом специфики обеих избранных автором ДИССЕРТАЦИИ специальностей, что дополнительно подчёркивает её актуальность. Таким образом, избранная автором ДИССЕРТАЦИИ тема является актуальным направлением исследования, способствующим более глубокому пониманию проблемы инфекции COVID-19, сохраняющей высокую значимость для научной медицины и практического здравоохранения.

Научная новизна результатов исследования, положенного в основу

ДИССЕРТАЦИИ, вполне очевидна: впервые установлена связь между профилем вирулентности *Klebsiella pneumoniae*, её чувствительностью к антибиотикам и бактериофагам – с одной стороны, и степенью тяжести течения COVID-19 – с другой; впервые предложена шкала оценки степени выраженности коагулопатии, отражающей вероятность развития активной бактериальной инфекции, осложняющей течение COVID-19; впервые дана оценка эффективности применения клебсиеллёзного бактериофага для профилактики бактериальных осложнений у пациентов амбулаторного звена с легкой и среднетяжелой формой COVID-19; сформирована база данных генетической и фенотипической характеристики штаммов *K. pneumoniae*, ассоциированных с осложнённой формой течения COVID-19.

Цель исследования сформулирована достаточно точно и находится в терминологическом соответствии названию ДИССЕРТАЦИИ (с. 6).

Формулировка 6-ти задач исследования отличается строгостью и лаконичностью, отражающими этапность и преемственность достижения цели исследования (с. 6).

Представленные в ДИССЕРТАЦИИ результаты (с. 60 – 142), полученные в процессе изучения репрезентативных выборок посредством современной методологии клинического и лабораторного исследования, соответствующей уровню заявленной цели и масштабу поставленных задач, а также обработанные с помощью адекватных статистик, могут быть охарактеризованы как достоверные, обосновывающие вытекающие из их совокупности выводы.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в ДИССЕРТАЦИИ, представляют очевидную теоретическую и практическую значимость: разработанный автором персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии COVID-19, опирающийся на алгоритм динамической оценки клинических, эпидемиологических, инструментальных, лабораторных (в том числе, микробиологических) данных, существенно расширяет как существующие клинические представления об осложненном течении COVID-19, так и возможности рациональной диагностики, этиопатогенетической терапии и профилактики осложненных форм этого заболевания.

ДИССЕРТАЦИЯ объёмом 164 страницы, построенная по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, оценку перспектив дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, а также список цитированной литературы (с. 155 – 164), включающий 189 литературных источников, увидевший свет в период с 1987 по 2022 гг., 65 из которых

опубликованы в отечественной печати. ДИССЕРТАЦИЯ содержит 35 таблиц и 36 рисунков, а также 3 клинических примера, расположенных по тексту

“Введение” (с. 4 – 11) содержит аргументированное обоснование актуальности темы исследования, оценку степени её разработанности, формулировку его цели и задач, авторскую оценку научной новизны и теоретической и практической значимости полученных результатов, сведения о соответствии ДИССЕРТАЦИИ паспортам специальностей 3.1.22. – Инфекционные болезни и 1.5.11. – Микробиология, степени достоверности результатов исследования, апробации выполненной работы, личном вкладе автора в её выполнение, внедрении результатов исследования в практику, а также описание общей методологии исследования и перечисление положений, выносимых на защиту. В целом, “Введение” отличается необходимой лаконичностью и строгостью изложения.

Глава I “Обзор литературы” (с. 12 – 48) содержит рассмотрение значительного по объёму массива данных доступной литературы, посвящённых различным аспектам проблемы осложнённого COVID-19: клинко-патогенетическому, иммунологическому, бактериологическому, лечебно-профилактическому. К числу несомненных достоинств “Обзора литературы” относится рассмотрение данных литературы в историко-научном и эпидемиологическом контекстах, а также наличие обобщающих заключений по отдельным тематически обособленным фрагментам, как отражающих отношение автора к анализируемому материалу, так и подкреплённых необходимыми литературными ссылками. Так, автором проанализирован видовой состав микрофлоры, ассоциированной с возникновением и развитием осложнений COVID-19; фенотипическая и генотипическая характеристика видов бактерий, наиболее часто осложняющих его течение, и эпидемиологические особенности их распространения в условиях современного стационара. Особого внимания автора (и наиболее подробного описания) заслужила бактерия *Klebsiella pneumoniae* – один из микроорганизмов критического приоритета, представитель группы ESKAPE, весьма часто ассоциирующийся с возникновением инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Возможно, содержание рассматриваемой главы, посвящённой детальному описанию генотипических и фенотипических маркеров вирулентности и антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*, могло бы быть усилено кратким описанием патогенеза вызываемых этой бактерией инфекционных процессов, призванным обобщить описание упомянутых факторов. При этом, обращает на себя внимание то обстоятельство, что прочие микроорганизмы, хотя и упомянутые в обзоре литературы (*Acinetobacter baumannii*,

*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*), остались фактически неописанными. Особое место в обзоре литературы уделено автором описанию роли бактериофагов в терапии и профилактике бактериальных осложнений при респираторных инфекциях и перспективам применения фаготерапии в комплексном лечении осложнённого COVID-19. В целом, “Обзор литературы”, на первый взгляд обладающий завышенным объёмом, не содержит избыточной, не отвечающей цели и задачам исследования, информации: скорее, представленный богатый, критически рассмотренный литературный материал не в полной мере соответствует цели исследования, предполагающей “разработку персонализированного подхода к тактике диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами”, спектр которых, согласно формулировке цели, не ограничивается одной *Klebsiella pneumoniae*.

Глава II “Материалы и методы исследования” (с. 49 – 59) содержит сведения о критериях включения и исключения пациентов в программу исследования; при этом, отсутствует характеристика контрольной группы пациентов. К сожалению, описание применявшихся автором методов исследования отличается поверхностностью, ограничивающей возможность их непосредственного воспроизведения: так, при описании методики детекции РНК SARS-CoV-2 описание структуры применявшихся праймеров и режимов амплификации выглядело бы значительно более уместным, нежели приведённая цитата о молекулярно-биологическом смысле полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией РНК в режиме реального времени (с. 51); при описании методики бактериологического исследования автору не следовало бы пренебрегать указанием на объёмы исследуемых материалов различной природы, подлежащих количественному исследованию, и порядком их разведения, описанием режимов культивирования и упоминанием о производителях использовавшихся им питательных сред и биологических добавок (с. 51 – 52), а также дисков с антибиотиками (с. 55). Также обращает на себя внимание не только отсутствие описания методики оценки чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к клебсиелльному бактериофагу, но полное отсутствие упоминания о нём и его производителе. Необходимо отметить, что подобная неоправданная лаконичность не может быть отнесена к числу достоинств ДИССЕРТАЦИИ. Подраздел главы II, касающийся статистических методов обработки полученных данных, отличается необходимой полнотой изложения.

Название главы III (“Собственные исследования”, с. 60 – 74) вряд ли может быть расценено в качестве удачного, отражающего её фактическое содержание. Помимо

описания результатов клинического исследования, глава содержит описание результатов бактериологического исследования, позволившего выявить у всех 30-ти пациентов опытной (амбулаторной) группы и всех 12-ти пациентов контрольной группы (численность которой вряд ли может быть расценена как достаточная) рост бактерий в диагностически значимых количествах при явном доминировании *Klebsiella pneumoniae*. Вызывает недоумение полное отсутствие в бактериальном спектре обеих групп *Streptococcus pneumoniae*, что, возможно, может быть объяснено отсутствием адекватной методики его выделения (с. 52). В отсутствие сколько-нибудь информативного упоминания о характере бактериофагов и методиках оценки чувствительности к ним, утверждение о 100%-ной чувствительности выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*. выглядит не слишком убедительно. В то же время, согласно приведенным в главе III данным, подтверждённым строгим статистическим анализом, применение поливалентного клебсиелльного бактериофага у пациентов с COVID-19 амбулаторной группы с целью профилактики развития бактериальных осложнений клебсиелльной этиологии способствовало, как минимум, снижением микробной нагрузки, а в подавляющем большинстве случаев приводило к полной элиминации *Klebsiella pneumoniae*, не слишком удачно обозначенной автором как “норма” (табл. 8, 9; с. 68, 72); при этом в контрольной группе, где изначально средняя бактериальная нагрузка была несколько выше, нежели в опытной, наблюдалась обратная аналогичная картина: полная элиминация *Klebsiella pneumoniae* отмечалась лишь у одного пациента. Результаты применения стафилококкового и стрептококкового бактериофагов выглядят значительно менее убедительно – насколько это может быть продемонстрировано на примере нескольких отдельных бактериологически подтверждённых случаев. Таким образом, утверждение автора о целесообразности расширенного применения фаготерапии в сочетании с этиотропной терапией с целью профилактики развития бактериальных осложнений при COVID-19 выглядит очевидно поспешным: эффективность фаготерапии подтверждена им лишь в отношении осложнений COVID-19, ассоциированных с *Klebsiella pneumoniae*.

Глава IV “Клиническая характеристика пациентов с COVID-19” (с. 75 – 123) содержит данные по клинико-лабораторной характеристике пациентов ОРИТ с бактериальными осложнениями COVID-19, а также описание 3-х клинических случаев, иллюстрирующих наиболее типичные варианты течения болезни, факторы риска и тактику ведения соответствующей группы больных. Автором показано, что *K. pneumoniae* достоверно чаще выделялась от пациентов ОРИТ при летальных исходах, нежели от

выживших пациентов, при этом, при бактериальной инфекции пациенты демонстрировали худшие показатели по шкалам APACHE II и SOFA, широко используемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии для комплексной оценки состояния пациентов. Также показано, что у тяжелых пациентов с бактериальной инфекцией наиболее часто выявлялось сочетание вирусного поражения лёгких с присоединившейся бактериальной инфекцией; при этом, как и в группе амбулаторных пациентов, доминировала *K. pneumoniae* – как в монокультуре, так и в ассоциации с *Acinetobacter baumannii*, причём большая часть штаммов *K. pneumoniae* отличалась резистентностью к препаратам выбора. Также приведенные автором результаты собственных исследований демонстрируют связь инфицирования *K. pneumoniae* при COVID-19 с повышением уровня лейкоцитов, креатинина, билирубина, лактата, прокальцитонина, интерлейкина-6, D-димера; аналогичная связь установлена со сроком пребывания пациента в ОРИТ, продолжительностью респираторной поддержки в режиме высокопоточной оксигенотерапии и искусственной вентиляции лёгких. Кроме того, автором предпринята весьма удачная попытка адаптации шкалы оценки сепсисиндуцированной коагулопатии (СИК) к диагностическому критерию присоединения бактериальной инфекции с возможностью подсчёта результатов посредством on-line-калькулятора: продемонстрировано достоверное повышение балльного показателя у пациентов с бактериальной инфекцией, при сравнении с группой больных не имеющих таковой. Автором представлены убедительные результаты эффективности применения стартовой эмпирической антимикробной терапии у наблюдаемой группы пациентов ОРИТ с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных бактерий, критериев коррекции антимикробной терапии и её прекращения. При этом, результаты применения фаготерапии в ограниченной низкорепрезентативной подгруппе пациентов COVID-19, осложнённой инфекцией *K. pneumoniae*, выглядят не столь убедительно: клиническое улучшение, наблюдавшееся у большинства пациентов подгруппы, лишь в 21,4% случаев сопровождалось отрицательным результатом бактериологической диагностики: в большинстве случаев регистрировалось не более, чем снижение уровня бактериальной обсеменённости. Наконец, автором продемонстрирована связь летальных исходов при COVID-19, осложнённой инфекцией *K. pneumoniae*, и отягощённым коморбидным фоном – в первую очередь, с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Два из трёх приведённых автором клинических примера лишней раз демонстрируют клиническую целесообразность включения микробиологического мониторинга в алгоритм клинической лабораторной диагностики при COVID-19.

Глава V “Анализ микробиома респираторного тракта у пациентов с COVID-19” (с. 124 – 138) является, пожалуй, наиболее выразительным в микробиологическом плане разделом ДИССЕРТАЦИИ: автором убедительно продемонстрировано, что бактериальная флора респираторного тракта у пациентов с COVID-19 и практически здоровых лиц имеет существенные отличия как по количеству выделяемых таксонов и входящих в их состав видов бактерий, так и по их соотношению. Показано, что превалирование непатогенных видов бактерий родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Corynebacterium* у здоровых лиц резко контрастирует с присутствием в диагностически значимых количествах патогенных видов родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Candida*; при этом, при всех формах течения заболевания отмечалось преобладание *K. pneumoniae*. Выполненный автором бактериологический мониторинг пациентов ОРИТ продемонстрировал значительное увеличение частоты выделения клинически значимых бактерий, в первую очередь, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Candida* spp., свидетельствующее о присоединении внутрибольничной инфекции в процессе пребывания пациентов в ОРИТ. При этом, частота обнаружения полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* находилась в прямой зависимости от степени тяжести COVID-19, и уровень резистентности этих штаммов к карбапенемам, цефалоспорином и фторхинолонам существенно превосходил таковой, свойственный аналогичным зарубежным изолятам. Полногеномное секвенирование штаммов *K. pneumoniae*, выделенных при различных формах течения заболевания, продемонстрировало, что штаммы, выделенные от пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции, обладают наиболее представительным набором генов вирулентности и антибиотикорезистентности; более того, 80% штаммов, выделенных от пациентов с тяжёлой формой инфекции, имели не только генотип, но и фенотип гипермукоидности и вирулентности. Безусловно, весьма важное значение имеет установление факта сохранения большинством полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* чувствительности к поливалентному клебсиелльному бактериофагу.

Глава VI “Персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19” (с. 139 – 142) представляет разработанную автором методическую схему, заявленную как алгоритм поэтапного персонализированного подхода к тактике диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами. Неоспоримым достоинством разработанного автором алгоритма является включение в его порядок многопланового бактериологического мониторинга, предусматривающего не только формальную

бактериологическую диагностику, но и исследование выделенных клинически значимых бактерий на наличие фенотипических и генотипических маркеров вирулентности и антибиотикорезистентности; оценку чувствительности выделенных культур бактерий к антибиотикам и бактериофагам; выбор рациональной схемы антибактериальной терапии на основе антибиотиков и (или) бактериофагов с учетом полученных результатов и действующих методических рекомендаций с последующей коррекцией (при необходимости) схемы лечения. Вместе с тем, нельзя не отметить, что предложенный алгоритм, претендующий на универсальность, фактически разработан на основе изучения лишь COVID-19, осложнённого инфекцией, вызванной *K. pneumoniae* – иными словами, распространение его положений на осложнения COVID-19, ассоциированные с иными микроорганизмами, требует дополнительного изучения.

“Заключение” (с. 143 – 148) критически рассматривает полученные автором результаты, сопоставляя их с данными доступной специальной литературы: обобщает результаты клинической и микробиологической диагностики пациентов с осложненным течением COVID-19; фенотипического и генотипического анализа изученных штаммов *K. pneumoniae*; объективно оценивает её роль в патогенезе и клинических проявлениях вызванного ею осложнения COVID-19; анализирует чувствительность штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с осложненным течением COVID-19 к основной панели антибактериальных препаратов и бактериофагов; оценивает прогностическое значение лабораторных маркеров осложненного течения COVID-19 и адаптированной шкалы бальной оценки сепсисиндуцированной коагулопатии (СИК) у пациентов с бактериальной инфекцией; оценивает терапевтическую эффективность альтернативных направлений этиотропной терапии и профилактики COVID-19; убедительно обосновывает необходимость микробиологического мониторинга, выполняющегося согласно предложенному алгоритму. Хотя материалы ДИССЕРТАЦИИ отражены в “Заключении” в компактной и, вместе с тем, исчерпывающей форме, отсутствие в составе “Заключения” итогового обобщающего фрагмента придаёт ему оттенок некоторой незавершённости.

Выводы, сделанные автором и убедительно сформулированные им в соответствующем разделе (с. 149 – 150), в полной мере отражают полученные результаты собственных исследований, соответствуют цели и задачам диссертационной работы и являются её логическим завершением. Вместе с тем, нельзя не отметить, что из вывода 1 без нанесения смыслового ущерба могла бы быть исключена завершающая фраза; начальная фраза вывода 4 по смыслу более близка к выводу 3; фрагмент вывода 4, касающийся описания резистоста, мог бы быть вынесен в самостоятельный вывод. Вывод



5 носит несколько поспешный характер: вряд ли относительно успешные результаты применения фаготерапии при клебсиелльной инфекции, осложняющей COVID-19, у ограниченной группы больных могут служить основанием для рекомендации “расширенного применения фаготерапии”; кроме того, упоминание о “...позитивном профиле безопасности препарата...” выглядит голословно: изучение безопасности применения препарата клебсиелльного бактериофага не входило в задачи исследования.

Практические рекомендации” (с. 151 - 152), также отражающие полученные автором результаты исследования, несомненно, представляют интерес для клинической медицины (в первую очередь, клиники инфекционных болезней), практической микробиологии, эпидемиологии, организации здравоохранения. Предложенный автором алгоритм поэтапного персонализированного подхода к тактике диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами, предполагающий использование сочетания рутинных маркеров (прокальцитонин / коагулопатические / острофазовые показатели) с адаптированной шкалой балльной оценки сепсисиндуцированной коагулопатии (СИК), доступной по ссылке <https://dolsip.ru/>, может служить дополнительным инструментом для раннего принятия решения в отношении тактики ведения больных с бактериальными осложнениями.

Раздел “Перспективы дальнейшей разработки темы” (с. 153) очерчивает возможность использования полученных автором результатов для повышения эффективности диагностическим мероприятиям, проводимым в стационаре, начиная с момента поступления больного в медицинское учреждение. Так, возможности микробиологической диагностики могут быть существенно расширены за счёт разработки и внедрения экспрессных методов: чиповой ПЦР с несколькими праймерами и изотермической петлевой амплификации (LAMP), нацеленными на идентификацию возбудителей и выявление маркеров вирулентности и антибиотикорезистентности; оценки чувствительности к бактериофагам различной специфичности. Создание базы данных о всех выделенных в стационаре бактериальных штаммах позволит своевременно регистрировать появление и циркуляцию вирулентных и резистентных штаммов и проводить соответствующие профилактические мероприятия по предотвращению дальнейшего распространения инфекции.

ДИССЕРТАЦИИ не лишена отдельных недостатков. Так, обращает на себя внимание отсутствие в главе II “Материалы и методы исследования” описания использовавшихся автором контрольных штаммов бактерий и бактериофагов, а также

указаний на производителей препаратов последних и описания методик фаготипирования. Отмеченные недостатки не носят принципиального характера, ни в коей мере не умаляют научной и практической значимости ДИССЕРТАЦИИ и не являются основанием для отказа от общей положительной оценки последней.

Текст ДИССЕРТАЦИИ отвечает необходимым лексическим и стилистическим требованиям, не содержит профессиональных вульгаризмов и опечаток. Приведенный автором “Список сокращений и условных обозначений” (с. 145 – 146) содержит расшифровку всех использованных в тексте аббревиатур.

Автореферат ДИССЕРТАЦИИ, позволяет составить исчерпывающее представление о её содержании.

ДИССЕРТАЦИЯ и автореферат оформлены надлежащим образом, с соблюдением требований ГОСТ Р 7.0.11-2011 “Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления”.

Личное участие автора в выполнении диссертационной работы заключалось в сборе, анализе специальной литературы, разработке дизайна исследования, планировании экспериментальной его части, формулировке цели и задач исследования, обследовании и лечении пациентов на этапе амбулаторно-поликлинического звена и стационара (в отделении анестезиологии и реанимации), анализе и обобщении результатов клинических наблюдений и лабораторных исследований; ведении текущей медицинской документации и компьютерной базы данных обследованных пациентов, статистическом анализе полученных результатов исследования, написании научных статей и научно-методических пособий, подготовке докладов, написании и оформлении ДИССЕРТАЦИИ. Кроме того, автор принимал непосредственное участие в обеспечении внелабораторной фазы преаналитического этапа исследования, заключающейся в сборе, маркировке, упаковке и транспортировке биологического материала на лабораторные базы (ФБУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора, ФГБУ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России). Таким образом, личный вклад автора ДИССЕРТАЦИИ в выполнение диссертационной работы может быть расценен как достаточный.

Основные научные результаты по теме ДИССЕРТАЦИИ опубликованы в 6-ти научных работах, в том числе – в 2-х статьях в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), 4-х статей в журнале, рекомендованном ВАК РФ и РУДН.

Материалы и основные положения ДИССЕРТАЦИИ доложены и обсуждены на 4-х Всероссийских и международных научно-практических конференциях.

Тема диссертационного исследования “Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами” обсуждена и утверждена на заседании Ученого совета медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 20 апреля 2023 года (протокол № 8). Материалы диссертационного исследования были доложены и представлены к апробации на кафедре инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН. Работа рекомендована к защите (Протокол заседания кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» от 02.05.2023; № 0300-14-04/10).

Основные положения ДИССЕРТАЦИИ, выносимые на защиту, в концентрированной форме отражают наиболее важные в смысловом отношении, проблемные аспекты ДИССЕРТАЦИИ.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что ДИССЕРТАЦИЯ является завершённым исследованием, представляющим несомненный интерес для научной медицины и практического здравоохранения, что свидетельствует о высоком уровне научной и профессиональной подготовки её автора.

#### **Вопросы по содержанию ДИССЕРТАЦИИ**

В порядке обсуждения соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

- 1) Какие эталонные штаммы бактерий были использованы в качестве контрольных?
- 2) Какие бактериофаги были использованы для оценки чувствительности выделенных культур бактерий?
- 3) Какие методики оценки чувствительности культур бактерий к бактериофагам были использованы?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Долинного Сергея Владимировича на тему: “Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами”, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни, 1.5.11. – Микробиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Бургасовой Ольги Александровны и доктора медицинских наук Краевой Людмилы Александровны, является завершённой научно-квалификационной работой и содержит


новое решение актуальной научной задачи (проблемы) – стратегии рациональной диагностики и терапии осложнённых форм COVID-19. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Долинного Сергея Владимировича соответствует критериям раздела II Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утверждённого учёным советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г., а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни, 1.5.11. – Микробиология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01 июля 2015 года), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010.

**Официальный оппонент:**

Заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации («НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»), ведущий научный сотрудник отдела бактериальных инфекций (123098, г. Москва, ул. Гамалеи, дом 18. Телефон: + 7 (499) 193-30-01; E-mail: [info@gamaleya.org](mailto:info@gamaleya.org))

Кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник



Жуховицкий Владимир Григорьевич

Подпись Жуховицкого Владимира Григорьевича заверяю:

Учёный секретарь Учёного совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи), (123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; сайт: <https://gamaleya.org>, тел.: + 7 (499) 193-71-71, E-mail: [kozhevnikova@gamaleya.org](mailto:kozhevnikova@gamaleya.org)).

Кандидат биологических наук

Кожевникова Людмила Кондратьевна

04 сентября 2023 года

