

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.010
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ имени Патриса
Лумумбы» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 26.09.2023, протокол №2-з

О присуждении Долинному Сергею Владимировичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами», по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 1.5.11. Микробиология в виде рукописи принята к защите 29 июня 2023г, протокол №2-кз, диссертационным советом ПДС 0300.010 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.; приказ от 25 августа 2020 года №17-дс).

Соискатель Долинный Сергей Владимирович 1980 года рождения, в 2004 году окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», по специальности «Лечебное дело».

В 2005г. окончил интернатуру по специальности «Инфекционные болезни» на базе МУЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Майкоп.

С 31.03.23 по 30.03.24 гг. прикреплен на кафедру Инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института РУДН для подготовки и защиты диссертации.

В период подготовки диссертации являлся сотрудником ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» заместителем главного врача по перспективному развитию, врачом анестезиологом-реаниматологом и по совместительству (ассистентом) кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского факультета РУДН, где и работает по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

— доктор медицинских наук (3.1.22. Инфекционные болезни), Бургасова Ольга Александровна, доцент, профессор кафедры Инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института РУДН;

— доктор медицинских наук (1.5.11. Микробиология), доцент Краева Людмила Александровна, заведующая лабораторией медицинской бактериологии ФБУН НИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора, профессор кафедры микробиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ.

Официальные оппоненты:

— Понежева Жанна Бетовна, гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.00.10 – инфекционные болезни), профессор, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,

— Жуховицкий Владимир Григорьевич, гражданин РФ, кандидат медицинских наук (03.00.07 – микробиология), доцент, заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов ФГБУ "НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Никифоровым Владимиром Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" и Кафарской Людмилой Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова", утвержденный Проректором по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова" доктором биологических наук, профессором Ребриковым Денисом Владимировичем, указала, что диссертация Долинного Сергея Владимировича является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по совершенствованию диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами. Разработан персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии при COVID-19; применено исследование фенотипа и генотипа вирулентности и чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам и бактериофагам.

В заключении отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол №12, а ее автор, Долинный Сергей Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ по теме диссертации, из них 4 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН, «Перечнем ВАК РФ, 2 в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Scopus», в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Web of Science». Общий объем публикаций 2,38 п. л.

Авторский вклад 85%.

Наиболее значимые публикации:

1. Characteristics of hypervirulent multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in inpatients with severe COVID-19. Инфекционные болезни, 2022, т. 20, №2, с. 33-39 Россия, Москва. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-33-40
2. Experience of tocilizumab in hospital patients with moderate COVID-19. Вестник РГМУ, №2, 2022, с. 47-53. Россия, Москва DOI: 10.24075/vrgmu.2022.015
3. Экспресс-метод определения чувствительности возбудителей бактериальных осложнений к бактериофагам при COVID-19. Эпидемиология и инфекционные болезни. Том 28, Номер 1, Год: 2023 стр. 15-22. DOI:10.17816/EID181621
4. Бактериофаги: прошлое, настоящее, будущее. Журнал Врач, 2022. Т. 33. № 2. С. 21-26. DOI: 10.29296/25877305-2022-02-03

На автореферат диссертации и диссертацию поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

— Авдеева Марина Геннадьевна, гражданка Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.22 Инфекционные болезни), профессор, заведующий

кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

- Фурсова Надежда Константиновна, гражданка Российской Федерации, кандидат биологических наук, доцент (1.5.11. Микробиология), заведующая лабораторией антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации
- Харсеева Галина Георгиевна, гражданка Российской Федерации, доктор медицинских наук (1.5.11 микробиология), профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Понежева Жанна Бетовна является крупным специалистом в области инфекционных заболеваний, в том числе респираторных инфекций. В частности, в сфере ее научных интересов находятся вопросы особенностей клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19), факторов риска тяжелого течения, а также возможные осложнения данного инфекционного заболевания, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации Понежевой Ж.Б. по тематике диссертационного исследования:

1. Понежева Ж. Б., Гришаева А. А., Маннанова И. В., Купченко А. Н., Яцышина С. Б., Краснова С. В., Малиновская В. В., Акимкин В. Г. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона α -2b в условиях пандемии COVID-19. Лечащий Врач. 2020; 12 (23): 56-60. DOI: 10.26295/OS.2020.29.66.011

2. Гришаева А. А., Понежева Ж. Б., Чанышев М. Д., Плоскирева А. А., Маннанова И. А., Алешина Н. И., Ченцов В. Б., Краснова С. В. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19. Лечащий врач. 2021; 6 (24): 48-51. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.010

3. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Алимова Л.К., Бурдакова Е.А., Макашова В.В., Краснова С.В. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Терапия. 2022; с.7–13 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.7-13>

4. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Бурдакова Е.А., Макашова В.В., Астрина О.С., Усенко Д.В. Возможности профилактики и патогенетической терапии новой

коронавирусной инфекции. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. - 2022 - 12(2). - 70–6. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.70–6

5.Бурдакова Е.А., Гришаева А.А., Шапиева Н.Т., Алимова Л.К., Домкина А.М., Жидков Л.С., Понежева Ж.Б. Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 46–50. eLIBRARY ID: 49488020

6.Акимкин В.Г., Давидова Н.Г., Углева С.В., Понежева Ж.Б., Шабалина С.В. Формирование очагов COVID-19 в закрытых коллективах. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. - 2022. - 12(2):. - с.55–9. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.55–9

7.Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Бурдакова Е.А., Макашова В.В., Астрина О.С., Усенко Д.В. Возможности профилактики и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. - 2022. - 12(2). - 70 DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.70–6

8.Патент РФ № 2780748 от 30.09.22 «Способ прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19» Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В., Акимкин В.Г.

Жуховицкий Владимир Григорьевич является крупным специалистом в области микробиологии, в том числе диагностики инфекционных заболеваний. В частности, в сфере его научных интересов находятся вопросы морфологии вируса COVID-19, формирования иммунного ответа к SARS-CoV-2, в том числе и гуморального. Морфология, антибиотикорезистентность и микробиологический мониторинг при тяжелых бактериальных инфекциях (сепсис), что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации Жуховицкого В.Г. по тематике диссертационного исследования:

1.Zhukhovitsky V, Shevlyagina N, Zubasheva M, Russu L, Gushchin V, Meerovich G, Strakhovskaya M. Infectivity and Morphology of Bovine Coronavirus Inactivated In Vitro by Cationic Photosensitizers. Viruses. 2022; 14(5):1053. <https://doi.org/10.3390/v14051053>

2.Vasina DV, Antonova NP, Grigoriev IV, Yakimakha VS, Lendel AM, Nikiforova MA, Pochtovyi AA, Remizov TA, Usachev EV, Shevlyagina NV, Zhukhovitsky VG, Fursov MV, Potapov VD, Vorobev AM, Aleshkin AV, Laishevtsev AI, Makarov VV, Yudin SM, Tkachuk AP and Gushchin VA (2021) Discovering the Potentials of Four Phage Endolysins to Combat Gram-Negative Infections. Front. Microbiol. 12:748718. doi: 10.3389/fmicb.2021.748718

3.Antonova NP, Vasina DV, Rubalsky EO, Fursov MV, Savinova AS, Grigoriev IV, Usachev EV, Shevlyagina NV, Zhukhovitsky VG, Balabanyan VU, Potapov VD, Aleshkin AV, Makarov VV, Yudin SM, Gintsburg AL, Tkachuk AP, Gushchin VA.

Modulation of Endolysin LysECD7 Bactericidal Activity by Different Peptide Tag Fusion. *Biomolecules*. 2020; 10(3):440. <https://doi.org/10.3390/biom10030440>

4. Rakovskaya IV, Ermolaeva SA, Levina GA, Barkhatova OI, Mukhachev AY, Andreevskaya SG, Zhukhovitsky VG et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp. *J Med Microbiol*. 2019;68(12):1747-1758. doi:10.1099/jmm.0.001081

5. Аветисян Л, Чернуха М, Шагинян И, Медведева О, Русакова В, Жуховицкий В, Поляков Н, Козлова А, и др. (2019). Применение современных методов в микробиологической диагностике хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Siberian Medical Review*. 10.20333/2500136-2019-2-70-79.

6. Смирнова Т.А, Плиева З.С, Зубашева М.В, Ахметова А.И, Смирнов Ю.А, Жуховицкий В.Г, Яминский И.В. (2022). Структурная организация поверхности спор *Bacillus cereus*. *Nanoindustry Russia*. 15. 8-16. 10.22184/1993-8578.2022.15.1.8.16.

7. Карягина А.С, Громов А.В, Грунина Т.М, Лящук А.М, Гришин А.В, Струкова Н.В, Генералова М.С, Галушкина З.М, Соболева Л.А, Добрынина О.Ю, Большакова Т.Н, Субботина М.Е, Романовская-Романько Е.А, Красильников И.В, Поляков Н.Б, Жуховицкий В.Г, Рябова Е.И, Лунин В.Г. (2021). Разработка платформы для получения рекомбинантных белков – компонентов эпитопных вакцин для профилактики COVID-19. *Биохимия*. 86. 1449-1463. 10.31857/S0320972521100043.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" активно занимается проблематикой по теме диссертационной работы Долинного С.В., что подтверждается публикациями сотрудников кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ и микробиологии и вирусологии ПФ:

1. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебное пособие / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, А.Ю. Миронов, Ф.Г. Забозлаев. – Москва, 2020. – 48 с.
2. Клиническая эффективность вспомогательной интраназальной вентиляции лёгких после перенесённой полисегментарной пневмонии, вызванной вирусом SARS-COV-2. Никифоров В.В., Стеблецов С.В., Масленникова О.М., Закирова А.С., Пашовкина О.В. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021. Т. 26. № 1. С. 15-22.

3. Комплексный подход к дифференциальной диагностике синдромов и симптомов COVID-19 Орлова Н.В., Никифоров В.В. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26. № 2. С. 44-56.
4. Эпидемиология COVID-19 Шахмарданов М.З., Никифоров В.В., Скрыбина А.А., Томилин Ю.Н., Абусуева А.С., Бурова С.В. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26. № 1. С. 5-14.
5. Пандемия коронавирусной инфекции covid-19. Алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на данный коронавирус. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Мионов А.Ю. Медицинский алфавит. 2020. № 2. С. 6-13.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлена связь между профилем вирулентности *Klebsiella pneumoniae*, её чувствительностью к антибиотикам и бактериофагам – с одной стороны, и степенью тяжести течения COVID-19 – с другой. Градация штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных с разной тяжестью течения COVID-19, по отношению к антибиотикам и бактериофагам: доля резистентных штаммов у стационарных пациентов с легкой формой COVID-19 составляла 0%, у пациентов со средней степенью тяжести – 33,3%, у тяжелых больных – 81,8%. В то же время 84% штаммов *K. pneumoniae*, выделенные от пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, 78% - от пациентов со средней степенью тяжести заболевания и 58% - от тяжелых больных, сохранили чувствительность к клебсиеллезному поливалентному бактериофагу.
- в результате полногеномного секвенирования ДНК штаммов *K. pneumoniae* показана зависимость профиля вирулентности и резистентности штаммов от степени тяжести COVID-19 у пациента: наибольший набор генов вирулентности и антибиотикорезистентности отмечался у пациентов с тяжелым течением заболевания

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- Создана база данных с генетической и фенотипической характеристикой штаммов *K. pneumoniae*, являющихся одной из основных причин тяжелых осложнений COVID-19
- дана оценка эффективности применения клебсиеллезного поливалентного бактериофага для профилактики бактериальных осложнений у пациентов амбулаторного звена с легкой и средней степенью тяжести COVID-19. Апробирована эффективная схема терапии бактериофагом с целью профилактики развития бактериальных осложнений при COVID-19
- разработан персонализированный подход к диагностике и этиотропной

терапии при COVID-19; применено исследование фенотипа и генотипа вирулентности и чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам и бактериофагам

- дополнены данные о клинических особенностях осложненного течения COVID-19, имеющие значение при выборе режима диагностики и терапии осложненных форм заболевания

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

- результаты диссертационной работы внедрены и используются в работе врачей-инфекционистов амбулаторно-поликлинического звена, инфекционных отделений и врачей анестезиологов-реаниматологов ИКБ №1 ДЗ г. Москвы

- полученные результаты работы донесены до научно-практического сообщества врачей, ординаторов, аспирантов. Основные положения диссертационного исследования могут использоваться с лечебно-диагностической целью, включая дифференциацию и оценку степени тяжести течения COVID-19, а также выбор адекватной (рациональной) этиопатогенетической терапии у больных с разными вариантами COVID-19 как в формате амбулаторной, так и стационарной помощи

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Достоверность полученных результатов исследования определяется использованием данных статистически значимого объема выборок.

Обеспечена использованием адекватных и современных методов исследования, методик проведения расчетов, достаточным объемом анализируемых материалов, апробацией результатов и положений в рецензируемых журналах.

Представленные в работе лабораторные, микробиологические методы исследования спланированы, современны, адекватны поставленным задачам.

Личный вклад соискателя состоит в разработке дизайна исследований, сформулированы цели и задачи исследования, собран биологический материал для лабораторных баз (лаборатории медицинской бактериологии ФБУН НИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора, ФГБУ Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи), проведен анализ, обследование и лечение пациентов амбулаторно-поликлинического и стационарного звена. Лабораторные исследования осуществлялись при непосредственном участии автора. Автором проведен статистический анализ полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работы. Проведен анализ литературы, статистическая обработка результатов с последующим формулированием

выводов и практических рекомендаций. Подготовлен материал для публикаций.

Результаты исследования докладывались на Российских и региональных конгрессах и международных конференциях.

Заключение диссертационного совета подготовлено Кожевниковой Г.М. доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», членами комиссии:

Зиминой В.Н. доктором медицинских наук, профессором кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Подопригорой И.В. кандидатом медицинских наук, заведующей кафедры микробиологии им. В.С. Киктенко ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

На заседании 26 сентября 2023г диссертационный совет принял решение присудить Долинному Сергею Владимировичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 3 докторов наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и 8 докторов наук по специальности 1.5.11. Микробиология рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 12 против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председательствующий на заседании:

Зам. председателя диссертационного совета

ПДС 0300.010

Ученый секретарь диссертационного совета

ПДС 0300.010



Кожевникова Г.М.

Подопригора И.В.

26 сентября 2023г