

**Сведения**  
**о результатах публичной защиты диссертации**

**Чулковой Полины Сергеевны**

**11 октября 2024 года** на заседании Диссертационного совета 21.1.018.03 состоялась защита диссертации **Чулковой Полины Сергеевны** на тему «Конвергенция вирулентности и антимикробной резистентности у *Klebsiella pneumoniae*», представленной на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. микробиология (биологические науки).

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

**Научный руководитель: Сидоренко Сергей Владимирович** — чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», научно-исследовательский отдел медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, заведующий отделом.

**Официальные оппоненты:**

**Марданов Андрей Владимирович** — доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией геномики микроорганизмов и метагеномики «Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук». **Шитиков Егор Александрович** — доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства».

**Ведущая организация:**

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Диссертационный совет** утвержден в количестве 17 человек.

Присутствовали 14 человек, в том числе, 5 докторов наук по специальности 1.5.11 – Микробиология и 6 докторов наук по специальности 3.2.7. – Иммунология.

По уважительным причина отсутствовало 3 человека из состава совета.

**Присутствовавшие члены совета:**

Зигангирова Наиля Ахатовна – заместитель председателя совета, доктор биологических наук, профессор, 1.5.11.-микробиология. Председательствующий.

Пронин Александр Васильевич – заместитель председателя совета, доктор биологических наук, профессор, 3.2.7. – иммунология

Ермолаева Светлана Александровна – ученый секретарь, доктор биологических наук, 1.5.11.-микробиология

Апт Александр Соломонович – член совета, доктор биологических наук, профессор, 3.2.7. – иммунология

Есмагамбетов Ильяс Булатович – член совета, кандидат биологических наук, 3.2.7. – иммунология

Каратаев Геннадий Иванович - член совета, доктор биологических наук, 1.5.11.-микробиология

Кунда Марина Сергеевна - член совета, кандидат биологических наук, 1.5.11.-микробиология

Мезенцева Марина Владимировна - член совета, доктор биологических наук, 3.2.7. – иммунология

Наровлянский Александр Наумович - член совета, доктор биологических наук, профессор, 3.2.7. – иммунология

Романова Юлия Михайловна - член совета, доктор биологических наук, профессор, 1.5.11.-микробиология

Санин Александр Владимирович - член совета, доктор биологических наук, профессор, 3.2.7. – иммунология

Тартаковский Игорь Семенович - член совета, доктор биологических наук, профессор, 1.5.11.-микробиология

Щебляков Дмитрий Викторович - член совета, кандидат биологических наук, 1.5.11.-микробиология

Шмаров Максим Михайлович - член совета, доктор биологических наук, 3.2.7. – иммунология

#### **Состав счетной комиссии**

Мезенцева Марина Владимировна - член совета, доктор биологических наук,

Кунда Марина Сергеевна - член совета, кандидат биологических наук,

Щебляков Дмитрий Викторович - член совета, кандидат биологических наук, 1.5.11.-микробиология.

#### **Результаты тайного голосования по вопросу присуждения Чулковой**

Полине Сергеевне ученой степени кандидата биологических наук: Роздано бюллетеней – 14. Осталось не розданных бюллетеней – 3. Оказалось в урне бюллетеней – 14. Результаты голосования: ЗА присуждение Чулковой Полине Сергеевне ученой степени кандидата наука подано голосов 14, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

**Постановили** по результатам тайного голосования членов диссертационного совета (за присуждение ученой степени – 14, против присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0) считать, что диссертация Чулковой Полины Сергеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016

г. № 335, от 22.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101), предъявляемым к диссертационным работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата наук, и присудить **Чулковой Полине Сергеевне** **ученую степень кандидата биологических наук** по специальности 1.5.11 Микробиология (биологические науки).

Зам. председателя  
диссертационного совета  
21.1.018.03  
доктор биологических наук, профессор

 Н. А. Зигангирова

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
21.1.018.03  
доктор биологических наук, профессор

  С. А. Ермолаева

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.018.03, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО АКАДЕМИКА Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело №2  
решение диссертационного совета от 11 октября 2024 года № 11

О присуждении Чулковой Полине Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Конвергенция вирулентности и антимикробной резистентности у *Klebsiella pneumoniae*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки), принята к защите 11 октября 2024 года (протокол заседания № 11) диссертационным советом 21.1.018.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18), утвержденным приказом на основании приказа Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №2286/нк от 12 декабря 2023 г.

Чулкова Полина Сергеевна, 1996 года рождения. В 2020 г. соискатель окончил Санкт-Петербургский Национальный Исследовательский Университет Информационных Технологий, Механики и Оптики по программе магистратуры «Биотехнология». В период подготовки диссертации с 2021 по 2024 гг. Чулкова Полина Сергеевна проходила обучение в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении

«Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) по специальности 1.5.11. Микробиология; работала в должности лаборанта-исследователя (2018-2020), младшего научного сотрудника (2020 - по настоящее время) в научно-исследовательском отделе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Успешно сдала кандидатские экзамены. Справка о сдаче кандидатских экзаменов №01/24 выдана в 2024 г. (от 24.05.2022 по дисциплинам «История и философия науки», от 01.06.2022 «Иностранный язык (английский)», от 22.03.2023 по дисциплине «Микробиология»).

Диссертация выполнена на базе научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ДНКЦИБ ФМБА России.

**Научный руководитель:**

**Сидоренко Сергей Владимирович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ДНКЦИБ ФМБА России..

**Официальные оппоненты:** **Марданов Андрей Владимирович**, профессор РАН, д.б.н., заведующий лабораторией геномики микроорганизмов и метагеномики «Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук». **Шитиков Егор Александрович**, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения подписанным доктором медицинских наук, руководителем лабораторного комплекса НИИ антимикробной химиотерапии Азизовым Ильёй Сулеймановичем, утвержденном ректором ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России Романом Сергеевичем Козловым., отмечает, что диссертация полной мере представлена молекулярно-генетическая характеристика генетических линий *K. pneumoniae*, обладающих признаками конвергентного образом, диссертационная работа Чулковой П.С. «Конвергенция вирулентности и антимикробной резистентности у *Klebsiella pneumoniae*» по своей актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и последующих редакций Постановлений Правительства РФ (№335 от 21.04.2016; №748 от 02.08.2016; №1024 от 28.08.2016; 1168 от 01.10.2018; №426 от 20.03.2021; 1539 от 11.09.2021; №1690 от 26.09.2022), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Чулкова Полина Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 Микробиология (биологические науки)».

По теме диссертации соискатель имеет 13 научных работ, из них 4 работы, опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в наукометрические базы данных, из списка ВАК и приравненных к ним, и 7 работ, представленные в материалах международных научно-практических конференций. Получен патент на изобретение. Объем публикаций составляет 3,06 печатных листов и содержит 70% авторского вклада. Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 94,62%.

Все заявленные Чулковой Полиной Сергеевной научные работы по теме диссертации являются подлинными, достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Лазарева, И.В. Оценка распространения ректального носительства генов вирулентности и карбапенемаз у пациентов, поступивших на плановую госпитализацию / И. Лазарева, **П. Старкова**, В. Агеевец, М. Волкова, М. Лебедева, А. Навацкая, Е. Мясникова, Г. Митрошина, С. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия – 2018. – Т. 63, № 11-12. – С. 18-23.
2. Lazareva, I. The emergence of hypervirulent *bla*<sub>NDM-1</sub>-positive *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395 in an oncology hospital / I. Lazareva, V. Ageevets, J. Sopova, M. Lebedeva, **P. Starkova**, D. Likholetova, V. Gostev, V. Moiseenko, V. Egorenkov, A. Navatskaya, G. Mitroshina, E. Myasnikova, I. Tsvetkova, Y. Lobzin, S. Sidorenko // Infection, Genetics and Evolution – 2020. – V.85. – P. 1-6.
3. **Starkova, P.** Emergence of hybrid resistance and virulence plasmids harboring New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Russia / P. Starkova, I. Lazareva, A. Avdeeva, O. Sulian, D. Likholetova, V. Ageevets, M. Lebedeva, V. Gostev, J. Sopova, S. Sidorenko // Antibiotics – 2021. – V. 10, № 6. – P. 1-13.
4. Агеевец, В.А. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп / Агеевец В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А., **Чулкова П. С.**, Гостев В. В., Агеевец И. В., Голикова М. В., Алиева К. Н., Гладин Д. П., Сидоренко С. В. // Антибиотики и химиотерапия – 2022. – Т. 67, № 1-2. – С. 9-15.

На автореферат диссертации Чулковой П. С. поступили отзывы от:

- Исаевой Гузель Шавхатовны – доцента, доктора медицинских наук, заместителя директора по инновационному развитию ФБУН «Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

- Голощапова Олега Валерьевича – кандидата медицинских наук, заведующего отделением реанимации и интенсивной терапии №3 Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, ассистента кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

- Круглова Александра Николаевича – кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника, заведующего лабораторией клинической микробиологии (бактериологии) «Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы».

- Попова Дмитрия Александровича – доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующего микробиологической (бактериологической) лабораторией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева».

- Фурсовой Надежды Константиновны – кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника, руководителя лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФГБУН «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации.

Отзывы положительные и не содержат критических замечаний.

Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов и организации в области изучаемой проблемы и наличием у них научных публикаций, близких к изучаемой диссертантом проблеме.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**выявлены** *K. pneumoniae*, относящиеся к 19 генетическим линиям на территории Российской Федерации, выделяемым по схеме MLST. 58% выявленных изолятов относятся к ST395 и ST147, которые являются «европейскими внутрибольничными линиями». ST23, ST11, ST86, относящиеся к «азиатским линиям», которые по литературным данным чаще несут гены вирулентности, являются минорными.

**показано** распространении генетических детерминант гипервирулентного патотипа среди продуцирующих карбапенемазы *K.* в России – 81%.

**показано**, что у *K. pneumoniae* различных генетических линий (ST395, ST874) выявлены однотипные плазмиды длиной более 300 т.п.н. и с гомологией более 85%, несущие одновременно ген *bla<sub>NDM</sub>* и гены гипервирулентности.

**показано**, что гибридные плазмиды несут локусы CRISPR, не примыкающие к генам *cas*; токсин-антитоксиновые системы II типа – VarBC; и системы рестрикции-модификации – ДНК-цитозинметилтрансфераза, что может способствовать их поддержанию и распространению.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**выявлен** новый биологический феномен – формирование стабильных гибридных плазмид, несущих одновременно гены антимикробной резистентности, и их распространения среди различных генетических линий *K. pneumoniae*.

**установлено**, что степень вирулентности *K. pneumoniae* в экспериментах *in vivo* не полностью коррелирует с наличием основных

генов-маркеров гипервирулентности, что позволяет предположить существование у бактерий дополнительных факторов вирулентности.

**обнаружен** новый вариант металло-β-лактамазы NDM-типа, NDM-29, обладающий такой же активностью в отношении карбапенемов, что и NDM-1.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждаются тем, что:** зарегистрирован патент РФ на изобретение 2797025, C12N 1/20 (2006.01). Штамм бактерий *Klebsiella*, используемый в качестве тест-культуры при детекции гена NDM методом полимеразной цепной реакции для точной диагностики и назначения антибактериальной терапии клебсиелёзных инфекций / **Чулкова П.С.,** Агеевец И. В., Авдеева А. А., Сулян О. С., Лихолетова Д. В., Агеевец В. А., Лебедева М. С., Гостев В. В., Сопова Ю. В., Сидоренко С. В. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». – № 2022120911; заявл. 29.07.2022; опубл. 30.05.2023, Бюл.№16. 3 с.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Объем проведенных исследований соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

**в работе использованы** адекватные методы статистического анализа полученных данных с использованием Z критерия и критерия хи-квадрат Пирсона, включенного в программный пакет MS Excel, Statistica, и p-значения менее 0,05 считались статистически значимыми;

**использован** полный объем литературных данных по рассматриваемой тематике;

**установлено** качественное и количественное совпадение результатов исследования.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования за исключением экспериментов на мышах, которые проводились Брянской межрегиональной ветеринарной лабораторией. Автор самостоятельно написал рукопись диссертации и автореферат, принимал основное участие в подготовке научных публикаций.

**Результаты диссертации могут быть использованы** в процессе эпидемиологического надзора по распространению изолятов *K. pneumoniae* конвергентного патотипа, а также в перспективе, для определения точных факторов вирулентности, необходимых для проявления клеткой способности вызывать инфекцию, характерную для hvKp. Кроме того, результаты диссертации **могут быть использованы** в дальнейших научных исследованиях механизмов формирования и распространения клонов высокого риска *K. pneumoniae*.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа **Чулковой Полины Сергеевны** на тему «Конвергенция вирулентности и антимикробной резистентности у *Klebsiella pneumoniae*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальных научных задач, связанных с определением фенотипических и генотипических факторов конвергентных, гипервирулентных и множественнорезистентных *K. pneumoniae*, имеющих существенное значение для микробиологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

По актуальности, научной новизне, практической значимости диссертация Чулковой П. С. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в

редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 22.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101), а Чулкова Полина Сергеевна заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 Микробиология.

На заседании 11 октября 2024 года диссертационный совет принял решение **присудить** Чулковой Полине Сергеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, в том числе 5 докторов наук по специальности 1.5.11 Микробиология, 2 кандидата наук по специальности 1.5.11 Микробиология, 6 докторов наук по специальности 3.2.7 Иммунология, 1 кандидат наук по специальности 3.2.7 Иммунология, участвовавших в заседании, из 14 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за -14, против -0, недействительных бюллетеней - 0.

Зам. председателя  
диссертационного совета  
21.1.018.03

доктор биологических наук, профессор

Н. А. Зигангирова

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
21.1.018.03  
доктор биологических наук



С. А. Ермолаева

«11» октября 2024 г.