Сведения о результатах публичной защиты диссертации

А. Б. Шеремет

«04» июня 2021 г. на заседании Диссертационного совета Д 208.130.01 состоялась защита диссертации Шеремет Анны Борисовны на тему: «Разработка антибактериального лекарственного средства на основе ингибитора системы секреции III типа *Pseudomonas aeruginosa*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории хламидиозов 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).

Научный руководитель: Зигангирова Наиля Ахатовна – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела медицинской микробиологии и заведующая лабораторией хламидиозов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Официальные оппоненты: Блинкова Лариса Петровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологических питательных сред ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» и Дерябин Дмитрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»
представили положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки “Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского” Федеральной службы по надзору в

сфере защиты прав потребителей и благополучия человека представила положительный отзыв о диссертации.

Диссертационный совет утвержден в количестве 31 человека. На заседании присутствовали: 23 человека, из них 12 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 03.02.03 – «микробиология», по уважительной причине отсутствовали 8 человек.

1	Зигангирова Наиля Ахатовна (Зам. председателя)	Доктор биологических наук, профессор	03.02.03
2	Пронин Александр Васильевич (Зам. председателя)	Доктор биологических наук, профессор	14.03.09
3	Русакова Екатерина Владимировна (ученый секретарь)	Доктор медицинских наук, профессор	03.02.03
4	Алешкин Геннадий Иванович (член совета)	Доктор медицинских наук	03.02.03
5	Аут Александр Соломонович (член совета)	Доктор биологических наук, профессор	14.03.09
6	Белый Юрий Федерович (член совета)	Доктор медицинских наук	03.02.03
7	Бойченко Марина Николаевна (член совета)	Доктор биологических наук, профессор	03.02.03
8	Ермолаева Светлана Александровна (член совета)	Доктор биологических наук	03.02.03
9	Кондратьева Татьяна Константиновна (член совета)	Доктор биологических наук	14.03.09
10	Маркин Владимир Александрович (член совета)	Доктор медицинских наук	14.03.09
11	Николаева Татьяна Николаевна (член совета)	Доктор медицинских наук	03.02.03

12	Наровлянский Александр Наумович (член совета)	Доктор биологических наук, профессор	14.03.09
13	Подкуйко Валерий Николаевич (член совета)	Доктор биологических наук	14.03.09
14	Припутневич Татьяна Валерьевна (член совета)	Доктор медицинских наук	03.02.03
15	Раковская Ирина Валентиновна (член совета)	Доктор биологических наук	03.02.03
16	Романова Юлия Михайловна (член совета)	Доктор биологических наук, профессор	03.02.03
17	Санин Александр Владимирович (член совета)	Доктор биологических наук, профессор	14.03.09
18	Смирнов Георгий Борисович (член совета)	Член-корр. РАН, доктор биологических наук, профессор	03.02.03
19	Суслов Анатолий Петрович (член совета)	Доктор медицинских наук, профессор	14.03.09
20	Чайлахян Рубен Карпович (член совета)	Доктор медицинских наук	14.03.09
21	Чекнев Сергей Борисович (член совета)	Доктор медицинских наук	14.03.09
22	Чернуха Марина Юрьевна (член совета)	Доктор медицинских наук	03.02.03
23	Шмаров Максим Михайлович (член совета)	Доктор биологических наук	14.03.09

Состав счетной комиссии: д.м.н. Припутневич Т.В., д.б.н. Ермолаева С.А., д.б.н. Шмаров М.М.

Результаты тайного голосования по вопросу присуждения Шеремет Анне Борисовне ученой степени кандидата биологических наук: роздано бюллетеней – 23; осталось не розданных бюллетеней –8; оказалось в урне

бюллетеней – 23. Результаты голосования: за присуждение ученой степени кандидата биологических наук Шеремет Анне Борисовне подано голосов – 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Постановили: по результатам тайного голосования членов совета (за присуждение ученой степени – 23, против присуждение ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет) считать, что диссертация Шеремет Анны Борисовны соответствует требованиям пункта п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, №748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2017 г.. №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, и присудить Шеремет Анне Борисовне ученую степень кандидата биологических наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.130.01, 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 НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 04 июня 2021 г., №4

О присуждении **Шеремет Анне Борисовне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка антибактериального лекарственного средства на основе ингибитора системы секреции III типа *Pseudomonas aeruginosa*»», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 03.02.03 – «микробиология» принята к защите 10 сентября 2020 г. (протокол заседания № 1) Диссертационным советом Д 208.130.01, 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), утвержденного приказом ВАК РФ от 11 апреля 2012 г. № №105/нк.

Соискатель **Шеремет Анна Борисовна**, 1989 года рождения, гражданка России, в 2011 г. окончила Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина, ветеринарно-биологический факультет по специальности «Биохимия». С 2014 по 2017 гг. проходила обучение в очной аспирантуре по специальности

«микробиология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский центр эпидемиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москвы. С 2014 г. и по настоящее время работает в лаборатории хламидиозов на должности научного сотрудника в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский центр эпидемиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москвы.

Диссертация выполнена в лаборатории хламидиозов 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).

Научный руководитель: Зигангирова Наиля Ахатовна – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела медицинской микробиологии и заведующая лабораторией хламидиозов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Блинкова Лариса Петровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологических питательных сред ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»;

Дерябин Дмитрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»

представили положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки “Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского” Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – в своем

положительном заключении, подписанном и составленным доктором медицинских наук, профессором, руководителем лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций, г.н.с Борисовой Ольгой Юрьевной, указано, что «диссертационная работа Шеремет Анны Борисовны на тему «Разработка антибактериального лекарственного средства на основе ингибитора системы секреции III типа *Pseudomonas aeruginosa*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология, выполненная под руководством доктора биологических наук, профессора, Зигангировой Наили Ахатовны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по разработке эффективных препаратов, действующих в отношении антибиотикорезистентных бактерий.

Диссертация Шеремет Анны Борисовны по актуальности, новизне и практической значимости отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 02 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Шеремет Анна Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология».

По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, 2 из которых - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации. Имеется 1 патент РФ на изобретение № RU 2624846 C1. Подана

1 заявка на патент, по которой 20.03.2020 получено решение о регистрации изобретения № 2020111713 от 29.10.2020.

Общий объем научных публикаций составил 3,35 печатных листов. Авторский вклад в публикациях 75%. Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет – 90,21%

Все заявленные Шеремет Анной Борисовной научные работы по теме диссертации являются подлинными, достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значимые работы, опубликованные по теме диссертации:

1. **Шеремет А. Б.** Третья транспортная система *Pseudomonas aeruginosa* как мишень для разработки антивирулентных препаратов / **А. Б. Шеремет**, Л. Н. Нестеренко, Н. А. Зигангирова //Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – Т. 38. – №. 1. – С. 3-14.

2. **Sheremet A. B.** Small molecule inhibitor of type three secretion system belonging to a class 2, 4- disubstituted-4H-[1, 3, 4]-thiadiazine-5-ones improves survival and decreases bacterial loads in an airway *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice / **A. B. Sheremet**, N. A. Zigangirova, E. S. Zayakin, S. I. Luyksaar, L. N. Kapotina, L. N. Nesterenko, N. V. Kobets, A. L. Gintsburg // BioMed research international. – 2018. – Т. 2018. – С. 5810767

3. Зигангирова Н.А Роль системы секреции III типа в развитии госпитальных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* / Н.А Зигангирова, Л.Н. Нестеренко, Л.Н. Капотина, Ю.Ф. Белый, **А.Б. Шеремет**, Н.Е. Бондарева, Е.Д. Федина, А.Р. Мелкумян, С.В. Поликарпова, Н.В. Пивкина, М.В. Зубашева, В.Г. Жуховицкий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – №. 1. – С. 4-10.

4. Патент РФ RU 2624846 C1, 2017. Применение 4-(3-этокси-4-гидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4-дифторфенил)-карбоксамида для подавления инфекции, вызванной устойчивыми к антибиотикам штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, и способ

подавления этой инфекции. Авторы: Гинцбург А. Л. Зигангирова Н. А. Заякин Е. С. Луйксаар С. И. Нестеренко Л. Н. Капотина Л.Н. **Шеремет А. Б.**

Общий объем научных публикаций составил 3,35 печатных листов. Авторский вклад в публикациях 75%. Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет – 90,21%

На автореферат диссертации Шеремет А.Б. поступили отзывы от:

Пименова Николая Викторовича - доктора биологических наук, заместителя директора Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», заведующего лабораторией реликтовых микробных сообществ;

Федоровой Валентины Анатольевны - доктора медицинских наук, профессора, руководителя лаборатории молекулярной биологии и нанобиотехнологий ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии»;

Зайцева Андрея Владимировича - доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета имени А.И. Евдокимова.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечена актуальность проведения исследований по разработке нового препарата, способного подавлять инфекционный процесс, вызванный антибиотикорезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa.*

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

Диссертационный совет отмечает, что было разработано инновационное лекарственное средство на основе ингибитора системы секреции третьего типа *Pseudomonas aeruginosa* и проведена оценка его эффективности на моделях *in vitro* и *in vivo*. Впервые для данного разработанного инновационного препарата была доказана эффективность подавления

инфекционного процесса на экспериментальных моделях на животных при заражении патогенами с разной чувствительностью к антибиотикам. Особенно стоит отметить, что было доказано эффективное подавление инфекции разработанным препаратом при заражении животных множественно устойчивым к антибиотикам изолятом. В диссертационной работе была проведена оценка возможного развития резистентности к полученному препарату. Так, впервые показано, что к 4-(3-этокси-4-гидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4-дифторфенил)–карбоксамиду не возникала устойчивость в опытах *in vitro* отличие от быстрого формирования устойчивости к антибиотикам. В работе представлены данные о подавлении разработанным ингибитором биопленок *Pseudomonas aeruginosa* на поверхности эпителиальных клеток и восстановлении фагоцитоза непрофессиональными фагоцитами.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что в результате проведенного исследования была показана распространенность секреторного аппарата и его функциональная активность у антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa,* выделенных от пациентов из ОРИТ, что указывает на то, что система секреции III типа является перспективной мишенью для подавления вирулентности и блокирования инфекционного процесса вне зависимости от приобретенной патогенами резистентности. При изучении специфического действия ингибитора 4-(3-этокси-4-гидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4-дифторфенил) – карбоксамид на систему секреции III типа *P. aeruginosa* показана широта действия препарата на грамотрицательные бактерии, включая ранее изученные хламидии и сальмонеллы. По результатам проведенной работы был разработан оригинальный препарат Фтортиазинон, в форме таблетки 300 мг, на основе изученного ингибитора ССТТ, для подавления инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *P. aeruginosa.* Фтортиазинон подавлял инфекционный процесс на моделях экспериментальных инфекций у мышей в сопоставимых с антибиотиками дозах и проявлял терапевтическое

действие вне зависимости от приобретенной патогенами устойчивости к антибиотикам. Полученные данные по изучению химиотерапевтической эффективности препарата Фтортиазинон на лабораторных животных позволили подготовить пакет документов для получения разрешения на проведение клинических исследований и начать исследования по изучению безопасности, фармакокинетики и эффективности препарата Фтортиазинон у здоровых добровольцев и пациентов с осложненными формами инфекций мочевыводящих путей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в том, что данные по изучению химиотерапевтической эффективности препарата Фтортиазинон на лабораторных животных позволили завершить первую фазу клинических исследований по оценке безопасности на здоровых добровольцах, и запустить проведение клинического исследования II фазы «Многоцентровое, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности препарата Фтортиазинон, таблетки 300 мг, в комбинации с препаратом Цефепим, при лечении пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей, вызванными *P. aeruginosa*». Результаты диссертационной работы вошли в комплект документов для получения патента на изобретение РФ № RU 2624846 C1 «Применение 4-(3-этокси-4-гидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4H-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4 дифторфенил)-карбоксамида для подавления инфекции, вызванной устойчивыми к антибиотикам штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, и способ подавления этой инфекции».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа основана на большом объеме материала и современных методах сбора и обработки информации с использованием высокоспецифичных и высокочувствительных микробиологических, молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методах исследования.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения, определяется логически выстроенным планом исследования и подтверждается достаточным количеством объектов исследования, достаточным количеством наблюдений, а также методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Содержание диссертации свидетельствует о выполнении намеченных задач, завершенности исследования и достижения поставленной цели. Обсуждение результатов проведено с учетом современных требований и методических подходов биологической науки. Выводы обоснованы полученными результатами проведенного диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Личный вклад соискателя. Автор непосредственно участвовал в разработке оригинальных и адаптации известных методов, позволяющих оценивать механизм действия и терапевтическую эффективность антибактериального препарата, ингибитора ССТТ *P. aeruginosa*. Совместно с сотрудниками лаборатории хламидиозов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России проводил исследования по оценке действия полученного ингибитора на систему секреции *P. aeruginosa* в экспериментах *in vitro*. Разрабатывал экспериментальные модели и схемы введения препарата на животных для оценки терапевтической эффективности ФТ и проводил сравнение действия ФТ с действием антибиотиков. Совместно с сотрудниками лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России была собрана и проанализирована коллекция клинических изолятов пседомонад.

Результаты исследования могут быть использованы в практике для оценки вирулентности клинических изолятов *P. aeruginosa in vitro* и для определения фармакологически активной дозы лекарственных субстанций на лабораторных животных с целью разработки лекарственной формы

разрабатываемых препаратов.

Заключение:

Таким образом, диссертационная работа **Шеремет Анны Борисовны** «Разработка антибактериального лекарственного средства на основе ингибитора системы секреции III типа *Pseudomonas aeruginosa*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология является квалификационной научной работой, в которой решена научная задача по разработке эффективного препарата, действующего в отношении антибиотикорезистентных бактерий, что имеет крайне важное значение для микробиологии. Автором было разработано инновационное лекарственное средство - ингибитор системы секреции третьего типа, действие которого направлено на подавление инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *P.aeruginosa.*

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Шеремет Анны Борисовны полностью соответствует требованиям пункта п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, №748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2017 г.. №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Автор диссертационной работы Шеремет Анна Борисовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности **03.02.03 – микробиология**.

На заседании 04 июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Шеремет Анне Борисовне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 12 докторов наук по специальности 03.02.03 – «микробиология», участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам председателя диссертационного совета
д.б.н., профессор Пронин А.В.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор Русакова Е. В.

«08» июня 2021 г.