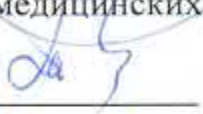


«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФБУН ТНИИКИП
Роспотребнадзора

доктор медицинских наук, профессор




Т. Ф. Степанова

«23» января 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147).

Диссертация «Микробиологические аспекты микропаразитоценоза при инфекционно-инвазионном процессе» выполнена в бактериологической лаборатории Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В период подготовки диссертации соискатель Катаева Любовь Владимировна работала в Федеральном бюджетном учреждении науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в должности ведущего научного сотрудника и заведующей бактериологической лабораторией.

В 1984 г. окончила Омский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт им. М. И. Калинина по специальности санитария, гигиена, эпидемиология с присвоением квалификации санитарного врача. В 1994 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Эколого-биологические параллели при изучении бактерий рода *Pseudomonas*,

выделенных в регионе севера Западной Сибири» по специальности «микробиология» в диссертационном совете при Нижегородском медицинском институте им. С. М. Кирова Министерства Здравоохранения РСФСР.

Научный консультант: Степанова Татьяна Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Диссертационная работа Катаевой Л. В. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема медицинской микропаразитоценологии – исследовано взаимодействие возбудителей паразитарных инвазий и непаразитарных инфекционных заболеваний с сапрофитными и условно-патогенными микроорганизмами в среде обитания личиночной стадии возбудителя в организме окончательного хозяина; выявлена роль персистентного потенциала, антагонистической активности и биопленкообразования микросимбионтов возбудителя в механизмах формирования микропаразитоценоза в организме хозяина и в патогенетических механизмах инвазионной болезни; усовершенствованы методы санитарно-бактериологического мониторинга для оценки безопасности воды и рыбной продукции.

Диссертационная работа Катаевой Л. В. выполнена в соответствии с тематикой и планом научно-исследовательской работы Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Проблемно ориентированные научные исследования в отрасли

эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями на 2016-2020 гг.», тема №060 «Исследование функционирования паразитарной системы описторхоза: микросимбиотические, популяционно-генетические аспекты, особенности при смене хозяев, антропопрессии» на 2016-2020 гг., номер государственной регистрации АААА-А16-116022610096-6 от 26.02.2016 г. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора (протокол № 3) 02.03.2016 г.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, заключалось в выборе темы диссертации, формулировке целей и задач, планировании и проведении микробиологических и паразитологических исследований, интерпретации и анализе полученных результатов, написании основных публикаций, диссертации и автореферата, оформлении патентов на изобретения. Автор лично участвовала в проведении микробиологических исследований биоматериала, выделении и видовой идентификации штаммов бактерий при изучении биоценоза сочленов микропаразитоценоза, депонировала штаммы и нуклеотидные последовательности. Самостоятельно сформулировала научные положения работы, выводы и практические рекомендации. Бактериологические исследования биоматериала и объектов окружающей среды проведены лично автором в бактериологической лаборатории ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора, часть исследований - совместно с сотрудниками Карпухиной Н. Ф., Ташлановой В. В., Посоюзных О. В., Колотовой О. Н. На основе теоретических обобщений полученных результатов автором выявлено влияние паразитарной инвазии на микробиоту толстой кишки пациентов в эндемичном по описторхозу очаге Западной Сибири. Обоснованы теоретические представления о паразитоценотических отношениях в микропопуляциях системы «паразит-хозяин» при сокультивировании условно-патогенных бактерий (*K. pneumoniae* и *S. aureus*) с маридами *O. felineus* в искусственной среде (*in vitro*). Паразитологические исследования на

животных проведены на базе лаборатории эпидемиологического мониторинга природно-очаговых паразитозов совместно с сотрудниками д.б.н., главным научным сотрудником М. И. Беляевой, д.б.н., главным научным сотрудником Р. Г. Фаттаховым ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора. Сформирован банк клинических штаммов и компьютерная база данных, содержащая информацию о локусе выделения, составе и количественной характеристике микробиоты толстой кишки пациентов с паразитарными инвазиями. Оформлена рабочая коллекция штаммов, составляющих микробиоценоз первых и вторых промежуточных хозяев *O. felineus*, а также штаммов бактерий рода *Aeromonas*. Усовершенствованы методы исследования проб клинического биоматериала на обнаружение бактерий рода *Aeromonas*, установлена их клиническая значимость. Полногеномное секвенирование штаммов *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii*, депонирование штаммов *Escherichia coli*, *Aeromonas spp.* и *Acinetobacter baumannii* проводилось на базе отдела коллекционных культур Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ФБУН ГНЦ ПМБ) Роспотребнадзора г. Оболенск совместно с заведующим отделом, к.б.н. А. Г. Богун, и к.б.н., старшим научным сотрудником А. А. Кисличкиной.

Использование автором широкого спектра современных стандартизованных микробиологических, молекулярно-генетических и паразитологических методов для решения поставленных задач, объем проведенных исследований, достаточный для корректной статистической обработки данных, использование современного сертифицированного оборудования, с наличием необходимых поверок и калибровок, позволили считать результаты исследований достоверными и не вызывающими сомнений. Сделанные автором выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из анализа полученных данных.

Научная новизна исследований заключается в получении новых данных о структуре микропаразитоценоза пациентов с паразитарными инвазиями и инфекциями (описторхоз, лямблиоз, токсокароз, токсоплазмоз, иксодовый клещевой боррелиоз). Определены условно-патогенные микроорганизмы толстой кишки при инфекционно-инвазионном процессе, вызывающие снижение функции колонизационной резистентности нормофлоры. Впервые по результатам полногеномного секвенирования штаммов *E. coli*, изолированных от пациентов с паразитарными инвазиями, определены кластеры O- и H-антигенов, комплексы их генов вирулентности. Экспериментально установлено взаимодействие условно патогенных бактерий *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* с маритами *O. felineus* в микропопуляциях при сокультивировании их в искусственной среде. Обнаружено, что метаболиты марит *O. felineus* оказывают ингибирующее влияние на рост бактерий *K. pneumoniae* и *S. aureus*, при этом УПМ не оказывают угнетающего влияния на мариты *O. felineus*. Получены новые данные по структуре и сезонной динамике микропаразитоценоза промежуточных хозяев возбудителя описторхоза (моллюсков, рыб) и объектов их обитания, выявлены микроорганизмы, обладающие агрессивными свойствами персистенции (антилизоцимная активность и биопленкообразование). Установлено, что рыбы, инвазированные метацеркариями *O. felineus*, контаминированы бактериями рода *Aeromonas* и *Enterobacteriaceae*. Показана роль бактерий рода *Aeromonas*, изолированных из воды открытых водоемов и рыбной продукции, а также из клинического материала разных локусов организма людей, как этиологических агентов воспалительных заболеваний человека. Предложено использование бактерий рода *Aeromonas* в качестве критерия санитарно-бактериологической оценки качества водных объектов и рыбной продукции. Научная новизна исследования подтверждена патентами, депонированием штаммов и нуклеотидных последовательностей.

Практическая значимость работы состоит в получении данных о нарушениях микробиоценоза толстого кишечника человека при паразитарных инвазиях, которые положены в основу методов коррекции микробиоценоза кишечного содержимого при дегельминтизации. Результаты исследований взаимовлияния возбудителей паразитарных и инфекционных заболеваний обосновывают внедрение принципов медицинской паразитоценологии в исследовательскую работу и практику здравоохранения, открывают перспективы разработки методов диагностики, терапии и профилактики инфекций и паразитозов с учетом знаний о закономерностях функционирования конкретных микропаразитоценозов человека. Обоснована гипотеза о влиянии микробиоценоза моллюска – первого промежуточного хозяина *O. felineus* – на приживаемость яиц в его организме и запуск цикла развития возбудителя описторхоза. Исследование микробиоценозов моллюсков в сезон их максимальной пораженности личинками *O. felineus* и водных объектов определяют риски инвазированности рыб. Определена роль бактерий рода *Aeromonas*, населяющих водные объекты обитания промежуточных хозяев *O. felineus*, как этиологических агентов инфекционных заболеваний человека. Обоснована необходимость проведения микробиологических исследований водных объектов, объектов окружающей среды, пищевых продуктов для предотвращения распространения инфекций, связанных с бактериями рода *Aeromonas*. Из содержимого толстой кишки, объектов окружающей среды, рыбы, выделены штаммы микроорганизмов, отличающиеся кластерами генов вирулентности, которые депонированы в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск». Нуклеотидные последовательности штаммов размещены в GenBank accession NCBI SRA. Коллекции штаммов бактерий, составляющих микробиоценоз промежуточных хозяев *O. felineus*, а также штаммов бактерий рода *Aeromonas*, могут быть использованы для изучения механизмов резистентности и штаммового разнообразия возбудителей бактериальных

инфекций, в том числе ИСМП. Материалы работы используются в учебном процессе кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 29.01.2020 г.). Информационное письмо «Характеристика дисбиоза кишечника при лямблиозной инвазии с учетом возрастных особенностей» утверждено Председателем Комитета по здравоохранению Тюменской области А. П. Стрельниковым 30 сентября 2010 г. Составители: Катаева Л. В., Степанова Т. Ф., Степанова К. Б., Ташланова В. В.

Ценность научной работы соискателя состоит в получении новых данных о нарушениях кишечного микробиоценоза по содержанию индигенных и условно-патогенных бактерий при инфекционно-инвазионном процессе. Паразитарная инвазия оказывает влияние на колонизацию организма человека штаммами *E. coli*, носителями кластеров O-антигенов и генов, ассоциированных с вирулентностью и патогенностью. Экспериментально доказано, что метаболиты мари *O. felineus* оказывают ингибирующее влияние на персистенцию бактерий *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. При совместном культивировании *in vitro* условно-патогенные бактерии *K. pneumoniae* и *S. aureus* не оказывают угнетающего влияния на мари *O. felineus*. Показано, что моллюски семейства *Bithyniidae* – первый промежуточный хозяин *O. felineus* обладают аутохтонной и аллохтонной микробиотой, обладающей выраженными персистентными характеристиками (антилизоцимная активность и биопленкообразование) и оказывающей влияние на его защитные механизмы. Обоснована гипотеза о влиянии микробиоценоза моллюска на устойчивую приживаемость яиц в его организме и запуску цикла развития *O. felineus*. Обнаружение штаммов бактерий рода *Aeromonas* в клиническом материале, резистентность к антибиотикам и весенне-осенние подъёмы свидетельствуют об этиологической значимости их в инфекционном процессе. Сравнительный анализ дендрограмм клинических штаммов *A. hydrophila*, *A. salmonicida* и *A. veronii* со штаммами, выделенными из воды и рыб, высокие коэффициенты

корреляции их белковых спектров (более 0,76), свидетельствует о том, что воду и рыбу можно рассматривать как факторы передачи при аэромонадной инфекции.

По тематике, методам исследования, предложенным научным положениям и выводам диссертационная работа соответствует паспортам специальностей научных работников 03.02.03 – микробиология (медицинские науки) и области исследования: пункты 1 – «Проблемы эволюции микроорганизмов, установление их филогенетического положения», 2 – «Выделение, культивирование, идентификация микроорганизмов», 3 – «Морфология, физиология, биохимия и генетика микроорганизмов», 4 – «Исследование микроорганизмов на популяционном уровне», 6 – «Сапрофитизм, паразитизм, симбиоз микроорганизмов»; 03.02.11 – паразитология (медицинские науки) и области исследования: 1 – «Всестороннее изучение явлений и сущности паразитизма, закономерностей жизни паразитов и взаимодействия их с живой средой хозяев», 5 – «Изучение взаимоотношений в системе: хозяин – паразит (иммунология, патология, иммуногенетика хозяев).

Основное содержание диссертации отражено в 42 опубликованных работах, в том числе 15 статей в изданиях, включенных ВАК Министерства образования и науки и высшего Российской Федерации в Перечень российских рецензируемых научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертации, 4 патента на изобретения. Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают его содержание.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Катаева, Л. В.** Возрастные особенности дисбиоза толстой кишки / Л. В. Катаева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, Н. Ф. Нижегородцева, В. В. Ташланова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2010. - № 1. - С. 76-80.

2. **Катаева, Л. В.** Возрастные особенности дисбиоза толстого кишечника при лямблиозной инвазии / Л. В. Катаева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, В. В. Ташланова, Е. И. Швед, Н. Ф. Нижегородцева, Л. А. Бычкова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. - № 1. – С. 7-10.
3. **Катаева, Л. В.** Паразитоценотические отношения в микропопуляциях марит описторхов и условно патогенных микроорганизмов (модель *in vitro*) / Л. В. Катаева, Н. Ф. Нижегородцева, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2013. - № 3. – С. 15-18.
4. **Катаева, Л. В.** Сравнительная характеристика микробиоценоза кишечника больных описторхозом, проживающих в г. Тюмени и гиперэндемичных районах Тюменской области / Л. В. Катаева, Н. Ф. Нижегородцева, Т. Ф. Степанова // Биозащита и биобезопасность. – 2013. – Т. V, № 3 (16). – С. 28-32.
5. **Катаева, Л. В.** Микросимбиоценоз моллюсков рода *Codiella* как основа формирования симбиотических отношений в системе «паразит-хозяин» при описторхозе / Л. В. Катаева, Н. Ф. Карпухина, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. - № 3. – С. 13-17.
6. Ташланова, В. В. Динамика распространенности лямблиоза на территории юга Тюменской области / В. В. Ташланова, Л. В. Катаева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова, Д. Р. Сабирова // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. - № 3(264). – С. 48-50.
7. **Катаева, Л. В.** Литическая активность бактериофагов в отношении возбудителей острых кишечных инфекций / Л. В. Катаева, А. А. Вакарина, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова, Л. А. Бычкова // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. - №3 (264). - С.39-42.
8. Степанова, Т. Ф. Видовой состав и биологические свойства бактерий рода *Aeromonas*, выделенных из моллюсков – битиниид и мест их обитания. Сообщение 1 / Т. Ф. Степанова, О. В. Бухарин, Л. В. Катаева, Н. Б.

- Перунова, Н. Ф. Карпухина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. - № 2. – С. 20-23.
9. Степанова, Т. Ф. Структура и некоторые биологические свойства грамтрицательных бактерий, составляющих микросимбиоценоз переднежаберных моллюсков – битиниид. Сообщение 2 / Т. Ф. Степанова, О. В. Бухарин, **Л. В. Катаева**, Н. Б. Перунова, Н. Ф. Карпухина, А. А. Вакарина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. - № 2. – С. 23-27.
10. Бухарин, О. В. Штаммоспецифичность белкового профиля представителей рода *Bifidobacterium* / О. В. Бухарин, Т. Ф. Степанова, Н. Б. Перунова, Е. В. Иванова, С. В. Андрющенко, **Л. В. Катаева** // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. - № 2. - С. 3-9.
11. **Катаева, Л. В.** Биологическая характеристика бактерий рода *Aeromonas*, выделенных из моллюсков – битиниид и водоема / Л. В. Катаева, Н. Б. Перунова, Н. Ф. Карпухина, Т. Ф. Степанова, О. В. Бухарин // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. - № 4. – С. 236-239.
12. Степанова, Т. Ф. Биологические свойства бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, входящих в состав микросимбиоценоза первых промежуточных хозяев *O. felineus*. / Т. Ф. Степанова, О. В. Бухарин, **Л. В. Катаева**, Н. Б. Перунова, Н. Ф. Карпухина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. - № 4. – С. 3-7.
13. **Катаева, Л. В.** К вопросу совершенствования биобезопасности водных объектов при обнаружении бактерий рода *Aeromonas* / Л. В. Катаева, Т.Ф. Степанова, О. В. Посоюзных, В. В. Ташланова, Н. Ф. Карпухина, О. Н. Колотова, Л. А. Бычкова // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. - № 6 (303). – С. 54-57.
14. Вакарина, А. А. Влияние бактериофагов на чувствительность условно-патогенных бактерий к антибактериальным препаратам / А. А. Вакарина, **Л. В. Катаева**, Т. Ф. Степанова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. - №2. – С. 3-7.


15. **Катаева, Л. В.** Возрастные особенности видового разнообразия лактобацилл толстого кишечника у жителей Тюмени / Л. В. Катаева, А. А. Вакарина, О. Н. Колотова, О. В. Посоюзных, В. В. Ташланова, Н. Ф. Карпухина, Л. А. Бычкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2019. - №3. - С. 10-15.
16. Патент 2545707 Российская Федерация. МПК G01N 33/48. Способ определения границ природных очагов биогельминтозов / Ожирельев В. В., Степанова Т. Ф., Ушаков А. В., Степанова К. Б., **Катаева Л. В.**, заявитель и патентообладатель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (RU) - № 2013142977; заявл. 20.09.2013; опубл. 10.04.2015. Бюл. № 10. – 14 с.
17. Патент 2662930 Российская Федерация. МПК C12Q 1/6806. Система мониторинга патогенного потенциала энтеробактерий методом полимеразной цепной реакции: патент / Андриюшенко С. В., Здвижкова И. А., Перунова Н. Б., Бухарин О. В., Котова Е. В., Степанова Т. Ф., **Катаева Л. В.**, заявитель и патентообладатель: ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» Уро РАН - № 2017119197/10 (033289); заявл. 01.06.2017; опубл. 31.07.2018. Бюл. № 22. – 2 с.
18. Патент 2696101 Российская Федерация. МПК G01N 33/483. Способ расшифровки вспышек бактериальных инфекций и определения источника заражения / **Катаева Л. В.**, Колотова О. Н., Степанова Т. Ф., заявитель и патентообладатель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (RU) - № 2018127230/04; заявл. 24.07.2018; опубл. 31.07.2019. Бюл. № 22. – 2 с.
19. Патент 2711922 Российская Федерация. МПК C12N 1/20; C12Q 1/18; C12R 1/01. Мультирезистентный штамм бактерий *Acinetobacter baumannii*

для стандартизации оценки эффективности разрабатываемых антимикробных препаратов и дезинфицирующих средств / Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф., Богун А.Г., Кисличкина А.А., заявитель и патентообладатель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (RU) - № 2019119531; заявл. 21.06.2019; опубл. 23.01.2020. Бюл. № 3. – 1 с.

Диссертация «Микробиологические аспекты микропаразитоценоза при инфекционно-инвазионном процессе» Катаевой Любовь Владимировны рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 03.02.03 – «микробиология», 03.02.11 – «паразитология».

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Присутствовало на заседании 26 человек, в том числе 11 членов Ученого Совета. Результаты голосования: «за» - 11 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 1 от «23» января 2020 г.

Председатель Ученого Совета,
директор ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора
доктор медицинских наук, профессор _____
 Степанова Т. Ф.


Секретарь Ученого Совета
ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора
кандидат биологических наук _____
 Бакштановская И. В.