

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Макаровой Марии Александровны на тему: «Гетерогенность популяции патогенных *Escherichia coli* – возбудителей кишечных инфекций и заболеваний внекишечной локализации», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Эшерихиозы продолжают оставаться актуальной проблемой мирового здравоохранения. Кроме эпидемиологически высоко значимых острых кишечных инфекций, диареогенные *E. coli* (DEC) могут быть причиной персистирующих, длительно протекающих диарей, а также гемоколитов с развитием жизнеугрожающего осложнения – гемолитико-уремического синдрома. Кроме того, патогенные *E. coli* (ExPEC), могут вызывать воспалительные процессы внекишечной локализации, которые отличаются широким разнообразием клинических форм и высоким риском развития хронизации и постинфекционных осложнений (в частности, ExPEC могут быть триггером патологического течения беременности, задержки внутриутробного развития плода и перинатальных потерь), а также такими жизнеугрожающими осложнениями, как сепсис и менингит.

Отдельную важную проблему представляют инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), среди которых почти половина случаев вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая *E. coli*. Проблема антибиотикорезистентности, как глобальный вызов, также неразрывно связана с эшерихиозами.

Лабораторная (этиологическая) диагностика эшерихиозов в РФ в настоящее время основана на фенотипических методах, позволяющих идентифицировать *E. coli*, но без учёта патогенности, которая связана с генами вирулентности конкретного штамма, не являясь видовым признаком. Молекулярные методы оценки этиологической значимости штаммов эшерихий и прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений до сих пор не используются.

Учитывая изложенное, не вызывает сомнения актуальность и своевременность диссертационной работы М.А. Макаровой, целью которой было охарактеризовать популяционную структуру и роль патогенных *E. coli* в развитии кишечных и внекишечных заболеваний с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

В исследование были включены 1704 штаммов *E. coli* DEC и ExPEC, выделенных у разнообразных групп пациентов и практически здоровых людей в Санкт-Петербурге и 7 территориальных образованиях России. Для изучения

популяционной структуры *E. coli* автор использовала новейшие методические разработки, включая комплекс бактериологических, молекулярно-генетических, иммунохроматографических, биоинформационных, статистических методов. Исследования включали анализ биологических свойств штаммов эшерихий, отражающие их патогенность (гены вирулентности, ассоциированные с адгезией, инвазией, токсинообразованием, персистенцией и другими), антигенное строение, чувствительность к антибиотикам, в том числе механизмы и гены резистентности к бета-лактамам, и принадлежность к филогенетическим группам.

Автором выполнен огромный объём исследований современного уровня, который позволил сделать выводы, не подлежащие сомнению и позволяющие освоить качественно новый уровень наших знаний по данному разделу медицины.

Впервые в РФ охарактеризованы биологические свойства штаммов патогенных *E. coli* - возбудителей диарейных и внекишечных инфекций, представителей нормобиоты кишечника человека с детекцией патогенетически значимых генов вирулентности, резистентности к антибиотикам и принадлежности к филогенетическим группам.

Впервые в РФ выявлены штаммы энтероаггративных *E. coli*, ранее не диагностируемой подгруппы, подтверждены исследования мирового уровня о сочетанном потенциале вирулентности, характерном для диареогенных и внекишечных *E. coli*. Показано, что наличие определенных генов вирулентности и антибиотикорезистентности является прогностическим признаком риска развития хронического течения болезни, острых жизнеугрожающих состояний и клинической неэффективности эмпирической терапии.

Впервые установлен факт колонизации кишечника здоровых лиц штаммами возбудителей внекишечных эшерихиозов, что свидетельствует об эпидемиологической значимости микробиоты кишечника как скрытого резервуара патогенных *E. coli* с множественной резистентностью к антимикробным препаратам. С другой стороны, впервые диагностирован штамм *E. coli* серологического варианта O144:H45, у которого отсутствуют гены вирулентности (получен патент на изобретение).

На основании проведенных исследований автором созданы базы данных, которые включили уникальные результаты молекулярных исследований российских штаммов *E. coli*, что может быть использовано для анализа фенотипических и генотипических характеристик эшерихий, выделяемых на территории России.

Полученные автором научные данные имеют большую практическую перспективу, так как позволят в системе здравоохранения усовершенствовать

эпидемиологический мониторинг, характеризуя популяцию патогенных штаммов *E. coli* по антигенным, вирулентным свойствам, выявлять наиболее значимые в клиническом и эпидемиологическом отношении клональные комплексы, своевременно выявлять появление на территории РФ возбудителей с новыми или измененными свойствами, то есть внедрить молекулярно-генетический мониторинг в систему эпидемиологического надзора. Появилась теоретическая основа для усовершенствования лабораторной диагностики заболеваний эшерихиозной этиологии в практическом здравоохранении и внедрения молекулярных методов для характеристики биологических свойств современных возбудителей эшерихиозов и спектра их антибиотикорезистентности.

Как итог проведенного исследования автор обосновано полагает, что, учитывая значимую роль *E. coli* в патологии человека, целесообразно пересмотреть существующие принципы и этапы лабораторного исследования. Для подтверждения этиологической значимости выделенного штамма идентификация штаммов *E. coli* наравне с определением фенотипических свойств должна включать детекцию генов вирулентности.

Патогенные *E. coli* должны рассматриваться не как условно-патогенные микроорганизмы – возбудители различных заболеваний человека, а как пул с высоким гетеропатогенным потенциалом – разнообразием комбинаций генов, кодирующих ключевые факторы патогенности.

Выполненная М.А. Макаровой диссертационная работа является законченным исследованием, содержащим решение важной научной проблемы. Проведенное исследование с полным основанием можно отнести к приоритетным научным направлениям в медицинской микробиологии, эпидемиологии, дальнейшее развитие которых позволит усовершенствовать диагностические, лечебные, профилактические и противоэпидемические мероприятия в отечественном здравоохранении. Работа заслуживает самой высокой оценки.

Ознакомление с авторефератом позволяет сделать заключение, что работа М.А. Макаровой соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук. Замечания по автореферату отсутствуют.

Заключение

Диссертационная работа Макаровой Марии Александровны на тему: «Гетерогенность популяции патогенных *Escherichia coli* – возбудителей кишечных инфекций и заболеваний внекишечной локализации», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 –

микробиология по актуальности, новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований диссертационная работа Макаровой Марии Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 751 от 26.05.2020, № 426 от 20.03.2021 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Макарова Мария Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; тел.: +7 (495) 438-25-10; e-mail: priputl@gmail.com

доктор медицинских наук



Припутневич Татьяна Валерьевна

Подпись доктора медицинских наук

Припутневич Татьяны Валерьевны заверяю

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

кандидат медицинских наук, доцент

Павлович Станислав Владиславович

20.09.2021 г.

