

## Отзыв

на автореферат диссертации Чагиной Ирины Алексеевны «Антибиотикочувствительность и молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Corynebacterium diphtheriae*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – «Микробиология»

Совершенствование эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями, заболеваемость которыми сохраняется на спорадическом уровне, является актуальной задачей для противоэпидемического обеспечения населения, поскольку требует иных подходов к оценке состояния паразитарной системы, в частности, своевременного выявления изменений в популяции возбудителей инфекций. В этой связи диссертационная работа Чагиной И.А., посвященная определению антибиотикочувствительности и молекулярно-генетических особенностей структуры токсигенных и нетоксигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae* для оптимизации мониторинга возбудителя в системе эпидемиологического надзора за дифтерийной инфекцией, актуальна, представляет большой научно-теоретический интерес и практическую значимость и востребована в здравоохранении и обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Автором были определены и в результате исследования полностью решены задачи оценке антибиотикочувствительности, установлению молекулярных механизмов резистентности и генотипированию штаммов *C.diphtheriae*, выделенных на территории России.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на хорошей доказательной базе - результатах многочисленных микробиологических, включая молекулярно-биологические, исследований штаммов *C.diphtheriae*, выделенных в период 1957–2015 гг. от больных дифтерией и бактерионосителей. Штаммы *C.diphtheriae*, выделенные в период 2010 – 2015 гг., получены из бактериологических лабораторий 66 регионов 7 федеральных округов. Доказательность полученных автором результатов обеспечена типами проведенных исследований и их корректным дизайном в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов обусловлена репрезентативностью выборки (912 штаммов), правильным поведением различных типов исследований, адекватной статистической обработкой данных. Результаты корректно представлены в виде таблиц и графиков. Личный вклад автора в разработку проблемы определен, он значителен, отражен в опубликованных работах, имеются необходимые ссылки на исследования других авторов и совместные исследования.

Диссертационная работа обладает большой научной новизной и теоретической значимостью. В результате впервые проведенного полноразмерного секвенирования получен драфтовый сиквенс генома мультирезистентного штамма *C.diphtheriae*. У современных циркулирующих

токсигенных штаммов *C.diphtheriae* установлено нарастание полиморфизма в генах, кодирующих дифтерийный токсин и регуляторный DtxR белок.

Приоритетом автора, определяющим научную новизну и теоретическую значимость исследования, является проведение впервые мультилокусного секвенирования ДНК (МЛСТ) и характеристика циркулирующей популяции штаммов *C.diphtheriae* в России. Автором было идентифицировано 36 сиквенс-типов, из которых 27 представлены в базе данных PubMLST и 9 новых, ранее не описанных сиквенс-типов. Показаны взаимосвязи между фенотипическими свойствами (токсигенность и биовар) и принадлежностью штаммов *C.diphtheriae* к определенному сиквенс-типу

Существенно расширены и дополнены научные знания о распространенности с тенденцией к росту антибиотикорезистентности штаммов и молекулярных механизмах ее формирования, о клональной организации популяции, закономерностях циркуляции штаммов, степени их филогенетического родства и эволюции возбудителя дифтерии.

Полученные автором результаты исследования позволили научно обосновать и разработать предложения по совершенствованию микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за дифтерией, а именно, мониторинг антибиотикорезистентности с молекулярно биологическим компонентом (определение генов антибиотикорезистентности к разным группам антимикробных препаратов), а также возможности использования мультилокусного секвенирования для генотипирования штаммов *C.diphtheriae* в целях эпидемиологической диагностики и прогнозирования тенденций эпидемического процесса.

Необходимо отметить широкое внедрение результатов диссертационной работы в практику: нуклеотидная последовательность мультирезистентного штамма *C.diphtheriae* депонирована в международную базу данных GenBank, 13 штаммов *C.diphtheriae* депонированы в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» в качестве контрольных штаммов. Создана коллекция ДНК из штаммов *C.diphtheriae*, обладающих различным уровнем антибиотикочувствительности и характеризующихся принадлежностью к разным сиквенс-типам. Результаты использованы для подготовки информационно-методического Письма Роспотребнадзора от 16.12.2015 № 01/15524-15-27 и широко применяются при обучении специалистов различного профиля в рамках последипломного образования

Выводы соответствуют поставленным задачам. Сформулированы четкие практические рекомендации и перспективы дальнейшего исследования. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работах, из них 5 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Чагиной Ирины Алексеевны на тему «Антибиотикочувствительность и молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Corynebacterium diphtheriae*», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение

задачи по совершенствованию микробиологического мониторинга с молекулярно-генетическим компонентом системы эпидемиологического надзора за дифтерией, что имеет важное научное и практическое значение для микробиологии и медицины. Таким образом, диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне и практической значимости, личному вкладу автора полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Чагина И.А. достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 — микробиология.

Доктор медицинских наук, доцент,  
заместитель директора по науке  
НИИ профилактической медицины  
и профессор кафедры эпидемиологии  
ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России

**Ковалишена Ольга Васильевна**

**Почтовый адрес:** 603950, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, дом 10/1, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, кафедра эпидемиологии.

**Телефон:** 8(831)436-94-81.

**Адрес электронной почты:** [kovalishena@mail.ru](mailto:kovalishena@mail.ru)

**Наименование организации:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России)

**Должность:** заместитель директора по науке НИИ профилактической медицины и профессор кафедры эпидемиологии

Подпись доктора медицинских наук, доцента, заместителя директора по науке НИИ профилактической медицины и профессора кафедры эпидемиологии Ковалишеной Ольги Васильевны заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ГБОУ  
ВПО НижГМА Минздрава России,  
доктор биологических наук



Н.Н.Андреева

«19» мая 2016 года