

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мавзютова Айрата Радиковича на диссертационную работу Карцева Николая Николаевича «Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика энтеротоксигенных и шига-токсин продуцирующих *Escherichia coli*, выделенных в Российской Федерации в 2011-2016 гг», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – «микробиология»

Актуальность темы исследования. Кишечные инфекции, вызываемые патогенными и условно-патогенными представителями *Enterobacteriaceae*, и, прежде всего *Escherichia coli*, до настоящего времени сохраняют своё медико-социальное значение практически повсеместно (Park J. et al., 2018; Lindeberg Y.L. et al., 2018; Halder M. et al., 2018). Особую тревогу вызывает тот факт, что наиболее подвержены риску инфицирования указанными микроорганизмами дети в возрасте до 5 лет.

В плане изучения диареегенных *Escherichia coli* (DEC) в последние годы достигнуты определенные успехи. В частности благодаря комплексным исследованиям в настоящее время по патогенетическому принципу дифференцируют уже порядка 10 групп диареегенных *E. coli*: энтеропатогенные *E. coli* (EPEC), энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), энтероинвазивные *E. coli* (EIEC), шига-токсин продуцирующие *E. coli* (STEC), энтероагрегативные *E. coli* (EAgEC), диффузно-адгезивные *E. coli* (DAEC) и адгезивно-инвазивные *E. coli* (AIEC). Патогруппа STEC включает энтерогеморрагические *E. coli* (EHEC) и *E. coli*, не относящиеся к энтерогеморрагическим *E. coli* (non-EHEC). Показано существование гибридных патотипов диареегенных *E. coli* – энтероагрегативные геморрагические *E. coli* (EAHEC) и шига-токсин продуцирующие энтеротоксигенные *E. coli* (STEC/ETEC). Несмотря на это, интерес к рассматриваемой проблеме, ввиду её актуальности, не снижается. Так на период с 1 января 2018 по 1 марта 2018 по данным базы PubMed (NLM) количество публикаций, связанных с изучением только EIEC, характеризовалось значением - 2521 опубликованная работа, что является

безусловным свидетельством динамики происходящих изменений глобальной эпидемической ситуации.

В связи с этим диссертационная работа Карцева Н.Н., посвященная микробиологической и молекулярно-генетической характеристике штаммов диареогенных *Escherichia coli*, выделенных в Российской Федерации в период с 2011-2016 годы, является исключительно актуальной и находится в тренде мировых научных исследований.

Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Новизна представленных результатов обусловлена глубиной и масштабностью исследования биологических и генетических свойств эпидемически значимых штаммов диареогенных *E. coli*, выделенных на территории Российской Федерации от больных с острыми кишечными инфекциями и из продуктов питания. Доказана этиологическая значимость *E. coli* серогрупп O26 и O142. Штамм *E. coli* серогруппы O26, несущий ген термолабильного энтеротоксина был выделен впервые, что существенно расширило наши представления об этиологии диарей.

Фундаментальное значение имеют данные по секвенированию энтеротоксигенных штаммов *E. coli*, благодаря которым выявлено 11 новых, не описанных ранее, сиквенс-типов. Впервые показано, что на территории Российской Федерации в течение достаточно продолжительного периода наблюдения циркулируют энтеротоксигенные варианты *E. coli*, несущие гены эпидемически значимых бета-лактамаз *bla*_{TEM} и *bla*_{CTX-M-15}, интегроны класса 1 с генетическими кассетами, определяющими устойчивость к аминогликозидам и сульфаниламидам. Впервые показано этиологическое значение при геморрагическом колите у детей гибридного штамма *E. coli* серотипа O101:H33, включающего одновременно гены и энтерогеморрагических и энтеротоксигенных штаммов *E. coli*. Установлен ранее не описанный сиквенс-тип (ST145) гибридного штамма *E. coli* серотипа O101:H33.

Вышеуказанное служит более чем достаточным свидетельством новизны полученных данных и обоснованности сделанных на их основе научных положений, выводов и рекомендаций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Создана и комплексно охарактеризована рабочая коллекция штаммов патогенных *E. coli* (n=405), в том числе - шига-токсин продуцирующих и энтерогеморрагических - 68, энтеротоксигенных - 23, энтеропатогенных – 17, энтероаггративных – 5 и принадлежащих к гибридной патогруппе (шига-токсин продуцирующие/энтеротоксигенные) – 3. Научно-практическое значение такой коллекции – безоговорочно, что подтверждается депонированием 27 культур *E. coli* в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов «ГКПМ-Оболensk» в качестве контрольных для молекулярно-генетических исследований.

Создан прототип тест-системы для идентификации гена синтеза специфического О-полисахарида штамма *E. coli* серогруппы O101 методом ПЦР с электрофоретической и гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Разработаны и утверждены Методические рекомендации «Индикация и выделение шига-токсин продуцирующих *Escherichia coli* из клинического материала и продуктов питания с помощью полимеразной цепной реакции и иммуномагнитной сепарации» для определения патогрупп, генов вирулентности и серогрупповой принадлежности диареегенных *E. coli*.

Достоверность и апробация результатов исследования. Достоверность данных, представленных в диссертации не вызывает сомнения, поскольку они были получены при использовании самых современных и одновременно адекватных методов исследования и обработки полученных результатов. Последние неоднократно и широко обсуждались научной общественностью. В частности они были доложены на 11 Всероссийских и международных конференциях. Диссертации была компетентно рассмотрена по месту её выполнения и обсуждена на заседании межлабораторного семинара ФБУН ГНЦ ПМБ (12 сентября 2017 г.).

Основное содержание работы отражено в 15 научных публикациях, в том числе в 6 статьях в рецензируемых изданиях, в 2 тезисах, опубликованных в рецензируемых изданиях и 7 - в материалах Всероссийских и международных конференций.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации.

Представленные в диссертации данные полностью соответствуют теме заявленного исследования. Рукопись изложена грамотно, литературным научным языком, понятно и лаконично. План изложения традиционный. Работа включает Введение, Обзор литературы, Материалы и методы. Собственные исследования полностью представлены в 4 главах. Результаты анализа полученных данных приводятся в главах: Заключение, Выводы и Практические рекомендации. Отдельно показаны перспективы дальнейшей разработки темы. В соответствии с существующими требованиями приводится список сокращений. Указатель литературы, включает 195 источников, из которых 14 отечественных работ и 181 – зарубежная. Свыше половины ссылок составляют статьи, опубликованные за последние 5 лет. Все они нашли свое отражение в тексте диссертации и/или в автореферате. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и 20 таблицами, включает одно Приложение.

Соответствие специальности. Содержание работы соответствует формуле специальности 03.02.03. «Микробиология» и отрасли науки «Медицинские науки» в части исследования теоретических основ жизнедеятельности микроорганизмов, а именно: наследственности, изменчивости, закономерностей взаимоотношений с окружающей средой и живыми организмами. Её результаты имеют народнохозяйственное значение для борьбы с болезнями человека и животных.

Диссертация ориентирована на исследование проблем эволюции микроорганизмов, их идентификации и генетики, в том числе на популяционном уровне, проблем сапрофитизма, паразитизма и симбиоза, экологии микробных сообществ, сапрофитных, патогенных,

условнопатогенных микроорганизмов в окружающей среде, использованию микроорганизмов в ветеринарии и медицине.

В ходе рассмотрения работы возник вопрос, который имеет для проводимых нами в данной области исследований большой научный интерес. В частности представленная в работе классификация диареогенных *E. coli* включает уже около 10 патотипов, среди которых общепризнаны и известны энтеропатогенные *E. coli*, энтеротоксигенные *E. coli*, энтероинвазивные *E. coli*, шига-токсин продуцирующие *E. coli* и даже диффузно-адгезивные *E. coli* и адгезивно-инвазивные *E. coli*. Однако в доступных нам базах данных, например PubMed (NLM) нам не удалось в формате ключевых слов найти работы, которые бы позволили расширить наши представления об энтероагрегативных *E. coli* (EAgEC) и энтероагрегативных геморрагических *E. coli* (EАНЕС). С чем это может быть связано? Каким образом можно повысить результативность поиска публикаций по указанным группам диареогенных *E. coli*?

Автореферат полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы и оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011с

Диссертация не содержит некорректных заимствований, в ней не просматривается конфликта интересов.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа *Николая Николаевича Карцева* «Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика энтеротоксигенных и шига-токсин продуцирующих *Escherichia coli*, выделенных в Российской Федерации в 2011-2016 гг.», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора ветеринарных наук, профессора Светоча Эдуарда Арсеньевича и кандидата биологических наук Фурсовой Надежды Константиновны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – характеристике микробиологических и молекулярно-генетических свойств энтеротоксигенных и шига-токсин продуцирующих штаммов *Escherichia coli*, вызывавших диареи и геморрагические колиты, выделенных на территории

Российской Федерации в 2011-2016 гг., имеющей существенное значение для микробиологии.

Диссертационная работа *Николая Николаевича Карцева* «Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика энтеротоксигенных и шига-токсин продуцирующих *Escherichia coli*, выделенных в Российской Федерации в 2011-2016 гг.», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 - микробиология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор *Николай Николаевич Карцев* заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии, профессор кафедры лабораторной диагностики ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), заслуженный деятель науки Республики Башкортостан

Айрат Радикович Мавзютов

Адрес университета: 450008, г.Уфа, Ленина, 3, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Тел.: (347) 2721160; Факс: (347) 2723751; E-mail: rectorat@bashgmu.ru

14.03.2018