

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Макаровой Марии Александровны «Гетерогенность популяции патогенных *Escherichia coli* – возбудителей кишечных заболеваний и заболеваний внекишечной локализации», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – «Микробиология»

В автореферате диссертации, посвященной изучению популяционной структуры и определению роли патогенных *Escherichia coli* в развитии кишечных и внекишечных заболеваний с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования, изложены основные результаты теоретических и экспериментальных исследований, которые проведены соискателем для обоснования идей и выводов своей научно-квалификационной работы.

Широкий спектр заболеваний, обусловленных *E. coli*, возникновение крупных пищевых вспышек, гнойно-септических инфекций, а также генерализация инфекции с развитием тяжелых осложненных форм или длительной персистенции возбудителя в организме человека свидетельствует о необходимости осуществления постоянного мониторинга изолятов патогенных *E. coli* с целью определения генетических характеристик выделенных штаммов, спектра их вирулентности и механизмов резистентности к антибактериальным препаратам. Поэтому поставленные соискателем диссертационной работы задачи по определению биологических свойств, детерминант вирулентности и чувствительности к антибактериальным препаратам штаммов кишечной палочки – возбудителей острых кишечных инфекций, выделенных на территории Российской Федерации, изучению генетического разнообразия и оценке патогенного потенциала штаммов *E. coli* – возбудителей внекишечных заболеваний, а также оценке распространения генов вирулентности и резистентности к антибиотикам в субпопуляции *E. coli* – представителей нормобиоты кишечника являются **актуальными**.

Целью проводимых исследований является оценка гетерогенности популяции патогенных *E. coli* – возбудителей кишечных заболеваний и заболеваний внекишечной локализации.

Соискатель обозначил для себя ряд **задач**, решение которых позволило на завершающем этапе успешно достичь поставленной цели.

Научная новизна работы заключается в следующем:

– впервые в Российской Федерации охарактеризованы биологические свойства штаммов патогенных *E. coli* – возбудителей диарейных и внекишечных заболеваний, представителей нормобиоты кишечника человека с использованием современных молекулярных методов детекции патогенетически значимых генов вирулентности, резистентности к антибиотикам и принадлежности к филогенетическим группам;

– впервые выявлены штаммы энтероагрегативных *E. coli* ранее не диагностируемой в Российской Федерации патогруппы. С использованием комплекса молекулярно-генетических методов исследований получены данные о сочетанном потенциале вирулентности характерном для диареогенных и внекишечных *E. coli*;

– впервые представлена комплексная характеристика штаммов *E. coli* – возбудителей заболеваний внекишечной локализации, свидетельствующая о генетической вариабельности патогенного потенциала и резистентности к антимикробным препаратам;

– выявлена высокая частота встречаемости штаммов с множественной устойчивостью к клинически значимым антимикробным препаратам в популяции кишечной палочки. Получены новые для Российской Федерации данные о генетических детерминантах резистентности *E. coli* к цефалоспоридам III – IV поколения, которая обусловлена продукцией бета-лактамаз семейств СТХ - М;

– показано, что на территории Российской Федерации циркулируют штаммы *E. coli*, принадлежащие к глобальным международным клоном высокого риска – STEC O26:H11-B1-ST21 – возбудитель диарейных заболеваний и ExPEC O25:H4-B2-ST131 – возбудитель внекишечных заболеваний;

– впервые установлен факт колонизации кишечника здоровых лиц штаммами возбудителей внекишечной локализации, что показывает эпиде-

миологическую значимость микробиоты кишечника как скрытого резервуара патогенных *E. coli*;

– впервые идентифицирован штамм *E. coli* серологического варианта O144:H45, у которого отсутствуют гены вирулентности диареогенных и внекишечных *E. coli*;

– созданы семь компьютерных баз данных, которые могут быть использованы для анализа фенотипических и генотипических характеристик штаммов кишечной палочки, выделяемых на территории Российской Федерации.

Результаты работы нашли практическую реализацию в депонировании двадцати четырех российских штаммов *E. coli* – возбудителей острых кишечных и внекишечных инфекций, в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКМП-Оболенск» в качестве контрольных штаммов для детекции генов, кодирующих факторы вирулентности патогенных *E. coli* и устойчивость к антимикробным препаратам, в депонировании в международном банке данных GeneBank полной последовательности генома уникального штамма EAgEC, содержащего 610 значимых нуклеотидных последовательностей, а также в подготовке пяти Рекомендаций и других нормативно-методических документов по тематике исследований, проведенных соискателем.

По результатам работы получен патент на изобретение RU 2707640 C1, зарегистрированный в государственном реестре интеллектуальной собственности Российской Федерации № 2019101944 «Штамм бактерий *Escherichia coli* в качестве контрольного тест-штамма для фенотипических и молекулярных исследований эшерихий серологической группы O114» (опубликован 28.11.2019, Бюл. № 34).

В автореферате изложены основные идеи и выводы диссертации, показана степень новизны и практическая значимость результатов исследований, приведен перечень работ, опубликованных по теме диссертации.

Научные положения, выносимые соискателем на защиту, находят достаточное обоснование в тексте автореферата. Выводы обоснованы и логически

вытекают из поставленных автором задач исследований и результатов проведенных работ.

Автореферат изложен на 46 страницах машинописного текста, имеет правильно оформленный титульный лист и его обратную сторону, состоит из пяти основных разделов (общая характеристика работы, основное содержание работы, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы исследования), а также включает в себя список из 60 научных работ, ссылку на патент, перечень свидетельств о регистрации компьютерных баз данных и перечень методических и клинических рекомендаций, опубликованных по теме диссертации.

В качестве недостатков можно отметить незначительные грамматические ошибки, допущенные соискателем при написании автореферата, которые не носят принципиального характера и не снижают научной ценности и практической значимости выполненной работы.

Заключение

Диссертационная работа Макаровой Марии Александровны на тему: «Гетерогенность популяции патогенных *Escherichia coli* – возбудителей кишечных заболеваний и заболеваний внекишечной локализации», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – «Микробиология», является завершенной научно-квалификационной работой и содержит новое **решение актуальной научной проблемы**, имеющей существенное значение для микробиологии, и заключающееся в получении новых данных о популяционной структуре и роли патогенных *E. coli* в развитии кишечных и внекишечных заболеваний. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Макаровой Марии Александровны полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (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 порядке присуждения 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».

Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела филиала федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров);
610000, город Киров, Октябрьский проспект, дом 119;
телефон (8332) 64-18-13
доктор биологических наук,
старший научный сотрудник



Воробьев Алексей Анатольевич

Старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела филиала федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров)
610000, город Киров, Октябрьский проспект, дом 119;
телефон (8332) 64-18-13
доктор медицинских наук,
доцент



Ошапкина Вероника Юрьевна

Подписи ведущего научного сотрудника, доктора биологических наук Воробьева А.А. и старшего научного сотрудника, доктора медицинских наук Ошапкиной В.Ю. заверяю:

Ученый секретарь научно-технического совета филиала федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров)
610000, город Киров, Октябрьский проспект, дом 119;
телефон (8332) 64-18-13
кандидат биологических наук



Фоменков Олег Олегович

«24» июля 2021 г.