

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мироновой Лилии Валерьевны на тему «Научное обоснование совершенствования подходов к идентификации и молекулярному типированию *Vibrio cholerae* в системе микробиологического мониторинга» по специальности 03.02.03 – «Микробиология», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Современная эпидемиологическая обстановка по холере в мире продолжает оставаться неблагоприятной и крайне напряженной. К настоящему моменту седьмая пандемия холеры, продолжающаяся уже более 50 лет, распространилась на все континенты (кроме Антарктиды). За этот период заболевание было зарегистрировано в 171 стране мира.

Несмотря на то, что за последние десять лет в мире установлена некоторая общая тенденция снижения заболеваемости, зарегистрированы крупные эпидемии и вспышки холеры в странах Африки и Азии, а также многочисленные заносы инфекции в различные страны мира.

Всего с начала текущей пандемии, по официальным данным ВОЗ зарегистрировано 7824934 больных холерой с сохранением тенденции роста заболеваемости в отдельных странах мира.

Резкое ухудшение ситуации по холере в регионе Карибского бассейна началось в 2010 г., где официально зарегистрированное число инфицированных на настоящий момент составило около 800 тыс. человек.

Наиболее тяжелая эпидемиологическая обстановка продолжает сохраняться на африканском континенте, где 90 процентов всех заболеваний в 2014-2016 гг. приходилось на Мозамбик, ДР Конго, Нигерию и Кению и азиатском регионе, где за указанный период крупные вспышки заболевания произошли в Афганистане, Йемене, Ираке, Индии, Пакистане, Непале и на Филиппинах.

Основными эпидемиологическими рисками в распространении холеры на глобальном уровне являются межконтинентальные и межгосударственные завозы. Так обращают на себя внимание участвовавшие случаи завоза заболевания в высокоразвитые страны: США, Канаду (ежегодно), Великобританию, Францию, Германию, Испанию, Норвегию, Финляндию, Нидерланды, Данию, Италию, Швейцарию и Швецию (2006 г.) и др., а также Австралию.

Эпидемические проявления холеры в России в последние годы также определялись завозами инфекции из Индии (2006, 2008, 2010, 2012, 2014 гг.) и Таджикистана (2011), а также регулярным выделением из поверхностных водоемов токсигенных (Ростовская область, 2011, 2014 гг.) и атоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор и атоксигенных вариантов *V. cholerae* O139.

Изложенные в работе материалы представлены на 9th International Meeting on Microbial Epidemiological Markers (Wernigerode, Germany, 2010);

21th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Milan, Italy, 2011); 22th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (London, United Kingdom, 2012); 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Berlin, Germany, 2013); «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2013); «Перспективы сотрудничества государств-членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней» (Сочи, 2015);

- Межгосударственных научно-практических конференциях: «Актуальные проблемы предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения государств-участников СНГ» (Ставрополь, 2010); современные технологии в совершенствовании мер предупреждения и ответных действий на ЧС в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера» (Саратов, 2012); «20-летие сотрудничества в области санитарии и карантина между РФ и КНР» (Харбин, 2014); «Достижения в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в государствах-участниках СНГ в рамках реализации стратегии ВОЗ по внедрению Международных медико-санитарных правил (ММСП) (2005 г.) до 2016 года» (Саратов, 2016);

- Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием: «Молекулярная диагностика – 2010» (Москва, 2010); «Окружающая среда и здоровье населения» (Иркутск, 2011); «Молекулярная диагностика – 2014» (Москва, 2014); «Актуальные вопросы обеспечения противоэпидемических мероприятий в зоне чрезвычайных ситуаций» (Иркутск, 2014);

- X съезде Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов (Москва, 2012); II Национальном конгрессе бактериологов (Санкт-Петербург, 2016), заседаниях проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы» (48.04) Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории РФ (Ростов-на-Дону, 2005-2015) и совещаниях специалистов по вопросам совершенствования эпидемиологического надзора за холерой (Ростов-на-Дону, 2011-2014);

- межрегиональной научно-практической конференции «Этиологические, эпидемиологические и клинические аспекты инфекционных болезней» (Иркутск, 2010); научно-практических конференциях «От эпидемиологии к диагностике актуальных инфекций: подходы, традиции, инновации» (Санкт-Петербург, 2014), «Актуальные вопросы инфекционной патологии на Дальнем Востоке Российской Федерации» (Хабаровск, 2015); Региональном обществе эпидемиологов и микробиологов (Иркутск, 2014); научных конференциях ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (2010-2016).

Полученные результаты исследования представлены в 65 научных работах, из них пятнадцать - в журналах, рекомендованных ВАК, шесть - в за-

рубежной печати, двух коллективных монографиях, трех научно-методических пособиях, одном атласе и четырех базах данных.

В ходе проведенных исследований использовались эпидемиологические и молекулярно-генетические методы исследований, а также статистические методы обработки результатов. Экспериментальные исследования выполнены автором лично или в соавторстве. Автореферат диссертации изложен на 46 страницах компьютерного текста, имеет традиционную структуру – состоит из пяти разделов (общая характеристика работы, содержание работы, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, список основных работ, опубликованных по теме диссертации), а также включает 13 рисунков, 6 таблиц, список из 25 работ, опубликованных по теме диссертации. Содержание автореферата, в целом, соответствует основным положениям, выносимым на защиту, и выводам диссертации.

Новизна проведенных исследований заключается в том, что автором впервые установлен ввоз атипичных генетически измененных клонов возбудителя холеры Эль Тор, несущих классическую аллель гена субъединицы В холерного токсина, на территорию Сибири и Дальнего Востока. Разработана схема генотипирования измененных клонов возбудителя холеры, предусматривающая ПЦР-скрининг с целью индикации детерминант холерного вибриона в обогащенных пробах объектов окружающей среды. Показана целесообразность применения данной схемы в эпидемиологическом расследовании случаев завоза инфекции, а также для анализа структурных особенностей генома измененных клонов *V. cholerae* El Tor.

Впервые показана принадлежность выделенных на территории Сибири и Дальнего Востока штаммов *V. cholerae* El Tor ккладам второй и третьей волн глобального распространения заболевания, а также определены структурные особенности и вероятные источники завоза возбудителя.

Впервые проведен молекулярно-эпидемиологический анализ осложнений по холере на территорию Сибири и Дальнего Востока по результатам комплексной характеристики генетических локусов. При этом выявлены так называемые «участки риска», где атоксигенные холерные вибрионы обнаруживаются на протяжении нескольких лет. Кроме того, установлена возможность кратковременного закрепления или длительной персистенции штаммов *V. cholerae* определенных MLVA-профилей в водных экосистемах с трансформацией генотипа и формированием близкородственных однолокусных вариантов холерного вибриона.

Впервые показано, что в экспериментальных условиях при воздействии неблагоприятных факторов среды возможна трансформация MLVA- и PFGE-профилей холерного вибриона при сохранении стабильности структуры генов «домашнего хозяйства». Автором было также установлено, что

большей способностью к генетической изменчивости характеризуются геноварианты Эль Тор вибрионов, содержащие классическую аллель гена субъединицы В холерного токсина.

На основании результатов исследования подготовлены и используются в практической деятельности учреждений здравоохранения нормативно-методические документы федерального уровня:

Методические указания МУК 4.2.2870-11 «Порядок организации и проведения лабораторной диагностики холеры для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней» (Москва, 2011);

Методические рекомендации МР 4.2.0090-14 «Использование методов полиморфизма для рестрикционных фрагментов (рибопринтинг, электрофорез в пульсирующем поле) для идентификации возбудителей I-II групп патогенности» (Москва, 2015);

Методические рекомендации МР 4.2.0089-14 «Использование метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF MS) для индикации и идентификации возбудителей I-II групп патогенности» (Москва, 2015) и др.

Материалы диссертационной работы послужили основой для подготовки пяти методических рекомендаций (Иркутск, 2010-2015) и вошли в три учебно-методических пособия (Иркутск, 2012-2014), а также включены в лекционные курсы дополнительного послевузовского образования.

Практическая значимость работы подтверждена созданными на основе полученных результатов четырех баз данных и депонированием штаммов *V. cholerae*, контрольных для типирования по комплексу ассоциированных с патогенностью детерминант, а также депонированием в международную базу данных GenBank специфических нуклеотидных последовательностей генов возбудителя холеры.

К недостаткам работы следует отнести то, что в тексте автореферата имеются отдельные пунктуационные ошибки, а также неудачные выражения, например, «...в структуре заболеваемости холерой в мире увеличивается удельный вес африканского континента...». Однако отмеченные недостатки не снижают научной ценности и практической значимости работы.

Вывод: автореферат диссертации Мироновой Лилии Валерьевны на тему «Научное обоснование совершенствования подходов к идентификации и молекулярному типированию *Vibrio cholerae* в системе микробиологического мониторинга» по специальности 03.02.03 – «Микробиология», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а соискатель достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Отзыв составили:

Ведущий научный сотрудник

научно-исследовательского отдела

НИЦ (войсковая часть 23527, г. Киров) 48 ЦНИИ Минобороны России

доктор медицинских наук (специальность 20.02.23 –

специальные виды оружия, средства и способы защиты),

старший научный сотрудник

Маракулин Игорь Вадимович

Начальник научно-исследовательского отдела

НИЦ (войсковая часть 23527, г. Киров) 48 ЦНИИ Минобороны России

кандидат биологических наук (специальность 20.02.23 –

специальные виды оружия, средства и способы защиты)

Тетерин Владимир Валентинович

«27» июня 2017 г.

Подписи ведущего научного сотрудника научно-исследовательского отдела НИЦ (войсковая часть 23527, г. Киров) 48 ЦНИИ Минобороны России доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника И.В. Маракулина и начальника научно-исследовательского отдела НИЦ (войсковая часть 23527, г. Киров) 48 ЦНИИ Минобороны России кандидат биологических наук В.В.Тетерина удостоверяю.

ВрИО ученого секретаря научно-технического совета

НИЦ (войсковая часть 23527, г. Киров)

48 ЦНИИ Минобороны России

доктор медицинских наук,

профессор

Погорельский Иван Петрович

«27» июня 2017 г.

