



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мироновой Лилии Валерьевны  
«НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОДХОДОВ К  
ИДЕНТИФИКАЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНОМУ ТИПИРОВАНИЮ *VIBRIO*  
*CHOLERAЕ* В СИСТЕМЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА»,  
представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских  
наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Докторская диссертация Мироновой Лилии Валерьевны - оригинальное исследование, посвященное совершенствованию методологии микробиологического мониторинга и исследованию генетического разнообразия популяций *Vibrio cholerae* на основе комплексного анализа структурной организации отдельных локусов генома, протеомного профилирования и особенностей генетической трансформации возбудителя.

Актуальность диссертационной работы несомненна. Гетерогенность популяции и адаптивный потенциал генома *V. cholerae* лежит в основе современной эволюции возбудителя. Генетические изменения вибриона Эль Тор привели к трансформации его биологических свойств и формированию нового атипичного варианта *Vibrio cholerae* El Tor, продуцирующего холерный токсин классического типа, и, далее, варианта с изменениями нуклеотидной последовательности гена холерного токсина классического типа. Структурные изменения наблюдаются и в других геномных локусах возбудителя - островах патогенности, пандемичности, генах лекарственной резистентности. Изменчивость генома *V. cholerae* El Tor явилась причиной повышения патогенного потенциала возбудителя, способности генетически измененных вариантов к широкому распространению и, соответственно, требует дальнейшего совершенствования системы молекулярно-генетического мониторинга за холерным вибрионом.

Автореферат в полной мере отражает все разнообразие методических приемов, реализованных автором в процессе выполнения исследования, а также оригинальность научно обоснованных решений по достижению поставленных цели и задач исследования.

В диссертационном исследовании Мироновой Л.В. проведена оценка эффективности внедрения молекулярных технологий в систему лабораторной диагностики холеры, показана информативность ПЦР-скрининга генетических мишеней холерного вибриона в пробах объектов окружающей среды, аналитическая и диагностическая ценность определения таксономической принадлежности микроорганизмов рода *Vibrio* по масс-спектрам консервативных клеточных белков. Впервые установлен завоз на территорию Сибири



и Дальнего Востока атипичных вибрионов Эль Тор, несущих классическую аллель гена В субъединицы холерного токсина. Разработана схема генотипирования измененных клонов *V. cholerae* El Tor по комплексу ассоциированных с патогенностью детерминант (*ctxB*, *rstC*, *rstR*, *tbr*, TLC), позволяющая выявить генотипы, коррелирующие с направлением завоза возбудителя. На основе полногеномного SNP-типирования установлена принадлежность сибирских и дальневосточных изолятов *V. cholerae* El Tor 1990-х гг. ккладам второй и третьей волн глобального распространения холеры. С использованием макрорестрикционного картирования хромосомной ДНК, анализа варибельных тандемных повторов и секвенирования house-keeping генов охарактеризована клональная структура популяций *V. cholerae* в Сибири и на Дальнем Востоке, дана оценка эффективности применения отдельных методов типирования в молекулярно-эпидемиологическом или филогенетическом анализе. Установлена клональность отдельных вспышек с формированием субклональных вариантов патогена в период эпидемических осложнений. Установлена возможность кратковременного закрепления или длительной персистенции штаммов *V. cholerae* определенных MLVA-профилей в водных экосистемах на отдельных территориях с трансформацией генотипа и формированием близкородственных однолокусных вариантов холерного вибриона.

Практическая ценность проведенного диссертационного исследования подтверждена использованием основных его результатов при разработке ряда нормативно-методических и информационно-методических документов федерального, регионального и учрежденческого уровня, 3 учебно-методических пособий, 4 зарегистрированных баз данных, депонированием в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» 6 штаммов *V. cholerae*, депонированием 184 нуклеотидных последовательности генов *V. cholerae* в базе данных GenBank.

Материалы диссертационной работы Мироновой Л.В. неоднократно были представлены на международных и российских научно-практических конференциях. Основные результаты, полученные в ходе проведенного исследования, отражены в 65 научных публикациях, в т. ч. 15 – в рецензируемых изданиях перечня ВАК, 6 – в зарубежной печати, двух коллективных монографиях.

Автореферат диссертационной работы Мироновой Л.В. оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями, хорошо иллюстрирован и полностью отражает основное содержание работы. Выводы диссертационной

