

ОТЗЫВ

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

В 1961 г. началась и до сих пор продолжается седьмая пандемия холеры, возбудителем которой являются вибрионы Эль-Тор, долгое время считавшиеся безопасными для людей. Эти вибрионы в ходе микроэволюции приобрели способность вызывать у людей довольно тяжелые формы холеры и стали постепенно вытеснять прежних возбудителей классической холеры. С 1962 г. холера Эль-Тор была включена в число «карантинных болезней» и на нее были распространены «Международные санитарные правила». В ходе эпидемий ускоряется микроэволюция патогена, при которой происходит не только образование и отбор пандемичных высоковирулентных штаммов, а также их глобальное распространение, но и формируется значительное число эпидемически незначимых клонов, становящихся эндемиками и затрудняющими лабораторную диагностику холеры. В свете этого очевидна актуальность исследования диссертанта, посвященного совершенствованию микробиологического мониторинга и оценке популяционной гетерогенности *V. cholerae* на основе комплексного анализа особенностей структурной организации отдельных локусов генома, протеомного профиля и механизмов генетической трансформации возбудителя.

Автореферат написан по традиционной схеме. Раздел «актуальность проблемы» дает представление о современном состоянии вопроса и логично подводит читателя к четко сформулированным цели и задачам исследования.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, что, в немалой степени, предопределено ее ярко выраженным методическим характером, что и определяет ее практическую ценность.

Наиболее значимыми достижениями автора исследования, на наш взгляд, являются: 1) установление диагностической ценности использования молекулярных технологий в системе лабораторной диагностики холеры; 2) доказательство завоза на территорию Сибири и Дальнего Востока атипичных генетически измененных клонов возбудителя холеры Эль Тор, несущих классическую аллель гена субъединицы В холерного токсина; 3) определение клональной структуры популяций *V. cholerae* при разных эпидситуациях в Сибири и на Дальнем Востоке и оценка эффективности и значимости применения отдельных методов типирования в молекулярно-эпидемиологическом или филогенетическом анализе.

Теоретическая значимость работы заключается в раскрытии молекулярно-эпидемиологических механизмов возникновения и развития эпидемических осложнений на неэндемичных территориях Сибири и Дальнего Востока.

Практическая ценность работы подтверждается нормативно-методическими документами федерального уровня: Методические указания МУ 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 длин 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); базами данных: «*Vibrio cholerae eltor*. Сибирь и Дальний Восток» (свидетельство о регистрации № 2012620754 от 10.08.2012 г.); «Географическая информационная система *Vibrio cholerae* O1 и O139, г. Иркутск» (свидетельство о регистрации № 2015620466 от 10.03.2015 г.); «Белковые профили масс-спектров микроорганизмов I-II групп патогенности для программы MALDI Biotyper» (свидетельство о регистрации № 2016620345 от 15.03.2016 г.) и «*V. cholerae*. Сибирь и Дальний Восток – Амплификационный профиль_MLVA-генотип» (свидетельство о регистрации № 2016620904 от 1.07.2016 г.).

В Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» депонированы штаммы: контрольные для типирования по комплексу ассоциированных с патогенностью детерминант – *V. cholerae* El Tor B-6892, *V. cholerae* El Tor B-6893, *V. cholerae* El Tor B-6894, *V. cholerae* El Tor B-6895 (свидетельства о депонировании № 245, 246, 247, 248 от 26.10.2011 г.); *V. cholerae* El Tor B-7521 с генотипом *ctxAB-tcrA+* и уникальным числом повторов в локусе *VcB* (свидетельство о депонировании № 1 от 24.01.2014 г.); *V. cholerae* El Tor B-7595 – спонтанный мутант, утративший комплекс ассоциированных с патогенностью генетических блоков (профаг СТХ – гены *ctxAB*, *rstR*; профаг RS1 – гены *rstR*, *rstC*; токсин-связанный криптический элемент – TLC) (свидетельство о депонировании № 48 от 25.02.2014 г.).

В международную базу данных GenBank депонировано 184 нуклеотидных последовательности генов *V. cholerae*, в т.ч. 21 последовательность гена *ctxB* (регистрационные номера HM345946, HM366176-HM366179, HM590452-HM590461, HM595735-HM595740); 145 последовательностей генов «домашнего хозяйства» (регистрационные номера KC290712-KC290722, KC306672-KC306693, KC311931-KC311938, KP120556, KP863719-KP863735, KP872307-KP872318, KF381324-KF381327, KF421814-KF421817, KF476604-KF476615, KF498628-KF498631, KF500058-KF500065, KF540041-KF540046, KJ670164-KJ670177, JN411691, JN571738, JN579649-JN579655, JN591379-JN591384, JN607476-JN607480, JN622162, JN622163); 78 последовательностей таксономически ин-

формативных генов *16S rRNA*, *rpoB* (регистрационные номера KM396324-KM396331, KM364536, KM209331-KM209333, KM262182-KM262187). Драфт-геномы четырех штаммов *V. cholerae* El Tor размещены в GenBank (регистрационные номера проектов: JPLT00000000, LUCN00000000, JZCC00000000, LYXT00000000).

По материалам диссертации опубликовано 65 работ (15 в рецензируемых изданиях).

Суммируя все вышесказанное, следует отметить, что выводы основаны на большом объеме фактического материала, аргументированы и являются логическим завершением рецензируемой диссертационной работы, которая по актуальности, общей методологии, методическому уровню, качеству проведенного научного анализа и научно-практической значимости результатов соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, утвержденного Правительством РФ, в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.). Нет сомнения, что Лилия Валерьевна Миронова – сложившийся исследователь, заслуживающий присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора)

E-mail: anisimov@obolensk.org

ORCID iD: 0000-0002-5499-7999

ResearcherID: H-5257-2012

ResearcherID: D-2217-2009

Scopus Author ID: 7102276178

/Андрей Павлович Анисимов/

01 сентября 2017 г.

Подпись профессора А.П. Анисимова заверяю



Зав. отделом кадров
Н.В. Анисимова