

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Алиевой Анны Александровны

«Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль в патологии и способы подавления» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Актуальность темы. Главным фактором патогенности возбудителя дифтерии *Corynebacterium diphtheriae*, известного до недавнего времени как внеклеточный патоген, является экзотоксин. Процесс токсинообразования и механизм его воздействия на человеческий организм хорошо изучены. Однако в последние годы все больший интерес вызывает рассмотрение способности к адгезии возбудителя дифтерии. В связи с этим, способность к адгезии рассматривается как один из ведущих факторов патогенности *C. diphtheriae*. Различная способность токсигенных штаммов *C. diphtheriae* к адгезии обусловлена поверхностными структурами бактериальной клетки: пили (фимбрии), ковалентно связанные с пептидогликаном; нефимбриальный поверхностный белок 67-72p или DIP0733, способный распознавать и специфически связываться с эритроцитами человека, вызывая их гемагглютинацию; поверхностный белок DIP1281- способствующий, адгезии возбудителя дифтерии к эпителиальным клеткам хозяина и инвазии в них, CdiLAM (липоарабиноманнан), расположенный на поверхности клеточной оболочки *C. diphtheriae*, обуславливающий связывание с эпителиальными клетками хозяина. Персистенция *C. diphtheriae* в организме при бактерионосительстве связана с поверхностными белками – адгезинами. Для борьбы с дифтерийным бактерионосительством в настоящее время используется антибактериальная терапия. Однако появление штаммов коринебактерий, обладающих резистентностью к антибактериальным препаратам, диктует необходимость поиска новых средств, препятствующих циркуляции *C. diphtheriae*. Одним из таких средств может явиться антиадгезивная терапия, направленная на прерывание инфекционного процесса на начальном этапе за счет блокады адгезии.

В связи с этим актуальным является определение роли адгезии штаммов *C. diphtheriae* в патологическом процессе при дифтерии и способов ее подавления. Все вышеизложенное дает основание говорить об актуальности исследования Алиевой Анны Александровны, касающегося изучения адгезии *C. diphtheriae*, роли адгезии в развитии патологического процесса при дифтерии и способов ее подавления.

Научная новизна. Полученные автором результаты дают возможность охарактеризовать адгезивно-инвазивный потенциал планктонных и биопленочных культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae* и его роль в формировании патологического процесса. Автором впервые установлено, что уровень и характер цитопатического действия планктонных и биопленочных культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae* на культуре клеток СНО-К1 различен: у планктонных культур цитопатическое действие более выражено и проявляется истончением и удлинением клеток, у биопленочных – менее выражено и характеризуется округлением клеток. В ходе исследований Алиевой А.А. было установлено, что под воздействием факторов врожденного и адаптивного иммунитета у больных с манифестированными формами дифтерии адгезивная активность токсигенных штаммов *C. diphtheriae* понижается, тогда как у бактерионосителей, напротив, повышается, что предрасполагает к формированию биопленки и уменьшению выделения токсина за ее пределы. Автором было установлено, что препарат азоксимера бромид оказывает подавляющий дозозависимый эффект на адгезивную активность планктонных и биопленочных культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Достоверность результатов подтверждается значительным объемом материала, собранного с использованием современных методов исследования. Положения, выносимые на защиту и выводы четко сформулированы и отражают результаты проведенной работы.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Результаты работы позволяют расширить представление о роли адгезивно-инвазивного потенциала *C. diphtheriae* в развитии патологического процесса. На основании полученных результатов получен патент на изобретение РФ № 2672862 от 20 ноября 2018г. (Бюл. № 32) «Способ отбора пациентов в группу риска по развитию фолликулярной ангины». Установленный факт выраженной антиадгезивной активности азоксимера бромиды в отношении не только планктонных, но и биопленочных культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae* на клетках карциномы фарингеального эпителия Нер-2 позволяет рассматривать его как препарат для неспецифической профилактики и терапии дифтерии на ранних стадиях патологического процесса.

Результаты исследований, проведенных Алиевой А. А., прошли необходимую апробацию на региональных и всероссийских научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них – 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, включая 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и системы цитирования Scopus, 1 – в переводном Российском журнале. Получен патент на изобретение РФ № 2672862 от 20 ноября 2018г. (Бюл. № 32).

Заключение. Материалы, представленные в автореферате, свидетельствуют о том, что работа Алиевой А.А. на тему «Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль в патологии и способы подавления» представляет завершённый научный труд. По содержанию, актуальности темы, научной новизне и практической значимости исследования, а также по форме представления результатов диссертация полностью соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными Постановлением правительства Российской Федерации 21.04.2016 г. № 335, а ее автор – Алиева Анна Александровна – заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Руководитель отдела клинической фармакологии и центра клинических исследований ГKB №67 им. Л. А. Ворохобова ДЗ г. Москвы,
доктор медицинских наук (шифр специальности: 03.02.03–микробиология),
профессор,

С.Д. Митрохин

Адрес:

РФ, 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44,

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы".

Телефон: +7 (495) 530-32-03

Адрес электронной почты: klin-pharma@67gkb.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора
С.Д. Митрохина заверяю

Начальник отдела кадров ГKB №67 им. Л. А. Ворохобова ДЗ г. Москвы

А.В. Елисеева

