

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НИЦЭМ им.
Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Академик РАН, д.б.н., профессор

А.Л. Гинцбург

« 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального Государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации **Алиевой Анны Александровны** «Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль в патологии и способы подавления», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – «микробиология».

Актуальность темы выполненной работы.

Полной ликвидации (эрадикации) дифтерийной инфекции в мире мешает способность возбудителя - *Corynebacterium diphtheriae* колонизировать слизистые оболочки человека независимо от антитоксического иммунитета, возникшего в результате массовой иммунизацией населения анатоксином. Антитоксический иммунитет (искусственный или естественный) не препятствует колонизации человека дифтерийными бактериями, в том числе токсигенными. Колонизация слизистых оболочек респираторного тракта человека дифтерийными бактериями протекает бессимптомно и называется бактерионосительством. Дифтерийный токсин в процессе колонизации не участвует, антитела к нему не препятствуют колонизации. Именно

дифтерийное носительство является основным источником случаев заболевания дифтерией и резервуаром инфекции, что требует от здравоохранения всего мира огромных материальных затрат и организационных усилий на постоянную иммунизацию населения для предупреждения заболеваемости. Иммунного препарата против дифтерийного носительства пока не создано. Дело в том, что носительство обусловлено иными, нежели токсин, факторами патогенности возбудителя, преимущественно ответственными за адгезию (прикрепление, прилипание) к слизистой оболочке и последующую колонизацию, завершающуюся формированием биопленки. Следовательно, ключем к окончательному уничтожению (искоренению, эрадикации) дифтерийной инфекции является борьба с адгезией. Теоретически это возможно, но до практического осуществления пока далеко, по причине многообразия органелл и биомолекул, ответственных за адгезию возбудителя, и их очень слабой изученности.

Поэтому цель диссертационной работы – определение роли адгезии токсигенных штаммов *C. diphtheriae* в патологическом процессе дифтерии и способов ее подавления, в высшей степени актуальна.

В задачи исследования, помимо изучения адгезии дифтерийных бактерий на разных этапах колонизации входных ворот, входила попытка подавления адгезии азоксимером бромида в условиях *in vitro*.

Научная новизна исследования многообразна.

Автором впервые описан процесс колонизации эпителия в ранние сроки после заражения: адгезия дифтерийных бактерий к эпителиальным клеткам и даже кратковременная инвазия в них с последующим выходом и образованием биопленки. Отмеченная автором инвазия в эпителий в первые часы колонизации может объяснить описанные ранее редкие случаи кратковременной бактериемии при дифтерии (напр., М.Н.Рошковская и Г.В.Шумакова, 1943 и многие др.). Впервые определены факторы адгезии и

инвазии недифтерийных коринебактерий, способствующие развитию местного воспалительного процесса слизистой оболочки респираторного тракта. Впервые выявлены различия цитопатического действия планктонных и биопленочных дифтерийных клеток, являющихся основой бактерионосительства. Впервые показано, что у больных дифтерией адгезивная активность возбудителя в процессе болезни снижается, а у бактерионосителей, напротив, повышается, что способствует формированию биопленки и длительности носительства. Впервые показан подавляющий (в десятки и сотни раз) дозозависимый эффект азотимера бромида на адгезию и инвазию дифтерийных бактерий.

Теоретическая и практическая ценность проведенного исследования.

Теоретическая ценность работы состоит во впервые выявленных особенностях адгезии дифтерийных бактерий в первые часы и дни колонизации эпителия респираторного тракта. Практическая значимость заключается в установлении антиадгезивной активности препарата азоксимера бромида, что можно использовать для неспецифической профилактики и терапии дифтерийной инфекции на стадии колонизации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные автором результаты рекомендуется использовать в научных исследованиях при изучении начального этапа инфекционного процесса – колонизации с целью поисков возможностей прерывания этого процесса.

Полученные впервые результаты автора о различиях поведения планктонных и биопленочных культур могут использоваться при чтении лекций, посвященных инфекционному процессу и биопленкам.

Полученные данные о подавляющем дозозависимом эффекте азотимера бромида на адгезию дифтерийных бактерий можно использовать в

практических целях для разработки метода подавления колонизации на ранних этапах инфекционного процесса.

Достоверность полученных результатов.

Исследования проведены на репрезентативном числе штаммов *C.diphtheriae* и других коринебактерий, а также сывороток различных контингентов лиц, с использованием современных, адекватных поставленным задачам, бактериологических, физико-химических, молекулярно-биологических, иммунологических и статистических методов. Использовано современное оборудование. Выводы работы обоснованы полученными результатами и соответствуют цели и задачам исследования.

Личный вклад автора.

Все результаты получены лично автором или при его непосредственном участии, включая планирование экспериментов, статистическую обработку данных, обобщение полученных результатов, их оформление и публикацию.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе не имеется.

Заключение

Диссертация Алиевой Анны Александровны «Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль в патологии и способы подавления», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – «микробиология», является научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача – выявлены и определены особенности адгезии (прикрепления) дифтерийных бактерий к эпителию респираторного тракта на начальных этапах инфекционного процесса, определяющие формирование бактерионосительства, существенно препятствующего эрадикации дифтерийной инфекции, а также предложен способ прерывания адгезии и последующей колонизации. Диссертация полностью соответствует

критериям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а автор представленной диссертации Алиева А.А. заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – «микробиология».

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции Отдела медицинской микробиологии (1 июля 2020г., протокол №32) ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Ведущий научный сотрудник научного отдела ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Костюкова Наталья Николаевна



Москва 123098 ул. Гамалеи, д.18

тел.8 499 193 61 51

e-mail: nathakos@mail.ru

Список основных публикаций д.м.н., проф. Костюковой Н.Н. по теме диссертации Алиевой А.А. прилагается.

Подпись Н.Н.Костюковой заверяю.

Ученый секретарь Центра

К.б.н.



Кожевникова Л.К.

« 31 » июля 2020г.