

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Демура



Демура 2025 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы Абдулкадиевой Марьям Махдиевны на тему
«Анализ и потенциал использования паттернов приповерхностного
движения бактерий в микрофлюидических системах», представленной
на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки)**

Актуальность темы диссертационной работы

Известно, что подвижность свободноживущих микроорганизмов позволяет им более эффективно расселяться, а для патогенных бактерий это возможность реализации их вирулентности, то есть адгезии, колонизации поверхности и, для ряда видов, инвазии. Несмотря на то, что подвижность, органоиды движения, типы их расположения, и основные характеристики движения описаны достаточно давно, современные технологии позволяют

восстановить траектории движения не одной бактериальной клетки, а сразу нескольких сотен. Это позволяет получать одномоментно большое количество данных, требующих анализа и статистической обработки.

Согласно имеющимся литературным данным, основной пул работ, посвященных подвижности бактерий, выполняется биофизиками на примере непатогенных видов, чаще всего кишечной палочки. Также известно, что вид *Escherichia coli* отличается чрезвычайной гетерогенностью и включает в себя как условно-патогенные штаммы, использующиеся в качестве пробиотических препаратов, так и высокопатогенные для человека и животных. Поэтому разумным представляется предположение автора диссертационной работы о том, что модель, описывающая движение бактерий, учитывающая только количество и расположение жгутиков, не может являться универсальной, так как она не учитывает особенности физиологии микроорганизма. Для патогенных бактерий важным является изменение условий окружающей среды (внешняя среда или внутри организма) для того, чтобы перестроить работу аппарата движения, как это описано, например, для вида *Listeria monocytogenes*, который во внешней среде при температуре ниже 30° С передвигается при помощи жгутиков, а в организме теплокровного животного в условиях температуры выше 30° С переходит к передвижению внутри клеток за счет полимеризации актина.

В этой связи исследование Абдулкадиевой М.М. по анализу характеристик подвижности и оценке их вклада в эффективность адгезии и инвазии условно-патогенных и патогенных микроорганизмов на примере условно-патогенного и патогенного штаммов кишечной палочки и 4 видов листерий представляется актуальным и фундаментальным.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Целью диссертации Абдулкадиевой М.М. была выявление закономерностей в характере приповерхностного движения бактерий в

условиях их взаимодействия с абиотическими поверхностями и эукариотическими клетками.

Исследуя закономерности в характере приповерхностного движения бактерий, Абдулкадиева М.М. продемонстрировала на примере штаммов кишечной палочки, что направленное коллективное движение условно-патогенного штамма *E. coli* M17 в приповерхностном слое коррелировало с увеличением уровня адгезии и формированием скоплений бактерий в межклеточном пространстве, что повышало эффективность колонизации биотической поверхности. Для патогенного энтерогеморрагического штамма *E. coli* ATCC43890 было показано движение преимущественно в вертикальной плоскости и короткое время нахождения в слое, что могло приводить к более эффективному поиску рецепторов для взаимодействия с эукариотической клеткой и реализации патогенных свойств. Установлено, что все виды используемых в работе листерий (*L.monocytogenes*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L.seeligeri*) имели сходные паттерны приповерхностного движения и высокие средние скорости (17-27 мкм/с)/ Подвижность также коррелировала с образованием скоплений бактерий в области межклеточных контактов, что для патогенного для человека и животных вида *L. monocytogenes* означает локализацию в зоне повышенной концентрации необходимых для инвазии рецепторов Е-кадгерина и С-Met. Это приводило к повышению эффективности инвазии в 8 раз. Получены данные о возможности использования разработанной системы анализа паттернов приповерхностного движения для прогнозирования антибиотикорезистентности.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость результатов диссертации неоспорима, т.к. впервые охарактеризованные индивидуальные различия в моделях

подвижности патогенных и условно-патогенных видов микроорганизмов могут лежать в основе различных стратегий колонизации поверхности и инвазии в эукариотические клетки. Характеристики подвижности и их связь с успешностью адгезии и инвазии, описанные в работе, являются новыми и ранее в мировой литературе не описаны.

Практическая значимость работы заключается в разработке прототипа системы анализа паттернов приповерхностного движения микроорганизмов, включающую в себя микрофлюидическую камеру и алгоритм программной обработки с реконструкцией траекторий и возможностью произвести подсчет средних и мгновенных скоростей движения, длины траекторий, времени пребывания в слое жидкости. Разработанный прототип может быть применена для прогнозирования антибиотикорезистентности, что показано на нескольких примерах в диссертационной работе.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования, проводил анализ данных, подготовил рукопись диссертации и текст автореферата, принимал непосредственное участие в подготовке научных публикаций. С учетом многоплановости экспериментального исследования, некоторые экспериментальные исследования автор выполнял в сотрудничестве с более опытными специалистами, что не умаляет вклада самого автора в полученные результаты.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные Абдулкадиевой М.М. результаты и выводы демонстрируют перспективность использования прототипа системы анализа паттернов приповерхностного движения бактерий для экспресс-оценки анализа антибиотикочувствительности и для дальнейших работ по изучению фундаментальных основ связи подвижности с колонизацией поверхностей и инвазией.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация Абдулкадиевой М.М., ее научные положения соответствуют паспорту специальности 1.5.11 Микробиология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 5 (физиология и метаболизм микроорганизмов, в том числе физиология и физико-химические параметры роста микроорганизмов) и 12 (патогенные микроорганизмы, факторы вирулентности и патогенности) паспорта специальности «Микробиология».

Достоверность и апробация результатов исследования

Выполненные Абдулкадиевой М.М. исследования были проведены с использованием современных объективных методов исследования. Результаты, касающиеся характеристики эффективности адгезии к пластику подвижные и неподвижные штаммов *E. coli*, оценка влияния подвижности *E.coli* на эффективность адгезии к клеткам человека линии НЕр-2, оценка эффективности адгезии подвижных *Listeria spp*, оценка инвазии подвижных и неподвижных *L. monocytogenes*, применение разработанной системы для экспресс-оценки антибиотикочувствительности *L. monocytogenes* были выполнены автором лично. Все эксперименты повторялись не менее чем в трехкратной повторности.

Основные положения диссертации изложены автором в 9 печатных работах, из них: 2 статьи в рецензируемых журналах Scopus/WoS и рекомендованных ВАК для публикации к защите, 1 статья в журнале базы данных РИНЦ. Все печатные работы отражают результаты экспериментальных исследований, что полностью соответствует требованиям по публикациям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Материалы диссертации также были представлены на российских и международных конференциях: Ломоносов-2020, Российский микробиологический конгресс 2021, FEMS Conference on Microbiology 2022, Ломоносов-2023, XXV Международный конгресс МАКМАХ по

антимикробной терапии и клинической микробиологии - 2023, X Международная конференция молодых ученых: бионформатиков, биотехнологов, биофизиков, вирусологов и молекулярных биологов - 2023, Материалы II Российского конгресса по медицинской микробиологии и инфектологии- 2024.

В завершеном виде работа была апробирована и рекомендована к защите на совместной научной конференции отделов медицинской микробиологии и отдела природноочаговых инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации «19» июля 2024 года.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертация Абдулкадиевой М.М. написана по классическому образцу изложена на 120 страницах машинописного текста, включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы (214 источников, из которых отечественных публикаций – 1, иностранных публикаций – 213). Работа содержит 5 таблиц и 32 рисунка.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту, отмечена степень достоверности результатов, отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы проанализированы научные публикации по аспектам, касающимся темы диссертации, включая роль подвижности в патогенезе воспалительных (инфекционных) заболеваний, вызванных бактериями *E. coli* и *L. monocytogenes*.

В экспериментальной части в отдельной главе представлены материалы и методы исследования, включая использованные штаммы, бактериологические методы, оценку паттернов подвижности бактерий, адгезию микроорганизмов к пластику, адгезию *E. coli* ATCC43890 к клеткам HEp-2, адгезию подвижных и неподвижных листерий к клеткам HEp-2, инвазию *L. monocytogenes* в клетки HEp-2, оценку антибиотикочувствительности.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований и их интерпретация, включая применение разработанного прототипа системы анализа паттернов подвижности для экспресс-оценки антибиотикочувствительности *L. monocytogenes* и *P. aeruginosa*.

В главе 4 представлено обсуждение полученных результатов, в котором проводится сравнение полученных данных с данными полученными другими авторами и/или на других моделях. Глава заканчивается заключением, в котором обобщаются сделанные экспериментальные наблюдения.

Сделанные выводы и основанные на них выносимые на защиту научные положения, соответствуют полученным результатам, научно доказаны и соответствуют цели и задачам работы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные результаты и содержание диссертации.

Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе

В целом, текст диссертации не лишен недостатков: в частности, присутствует лабораторные жаргонизмы, бросается в глаза ряд опечаток, в литературном обзоре встречаются стилистически разные фрагменты текста.

Последний раздел собственных результатов по применению разработанного прототипа системы анализа паттернов приповерхностного движения мог бы быть более обширным и включать не два вида

микроорганизмов, а более. Сумбурно изложен в автореферате список печатных работ

Тем не менее, указанные недостатки не умаляют достоинств диссертационной работы и не влияют на общее впечатление.

Заключение

Диссертационная работа Абдулкадиевой М.М. на тему «Анализ и потенциал использования паттернов приповерхностного движения бактерий в микрофлюидических системах», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки), выполненная под руководством научного руководителя кандидата биологических наук Сысолятиной Елены Владимировны, и научного консультанта доктора химических наук Станишевского Ярослава Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новые фундаментальные сведения о связи характера подвижности и уровня адгезии и инвазии патогенных и условно-патогенных штаммов, а также подходы к решению актуальной практической задачи по разработке системы для экспресс-оценки антибиотикочувствительности. Таким образом, диссертационная работа Абдулкадиевой М.М. «Анализ и потенциал использования паттернов приповерхностного движения бактерий в микрофлюидических системах» по своей актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и последующих редакций Постановлений Правительства РФ (№335 от 21.04.2016; №748 от 02.08.2016; №1024 от 28.08.2016; 1168 от 01.10.2018; №426 от 20.03.2021; 1539 от 11.09.2021; №1690 от 26.09.2022; от 26.01.2023 N 101; от 18.03.2023 № 415; от 26.10.2023 №1786), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Абдулкадиева Марьям Махдиевна

заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки).

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Отзыв ведущей организации заслушан, обсужден и одобрен на научной конференции кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 20.12.2024, протокол №4.

Отзыв подготовила

доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева
ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Бойченко Марина Николаевна

Подпись профессора Бойченко М.Н. заверяю.

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
«Заслуженный врач Российской Федерации»
профессор, д.м.н.
Воскресенская Ольга Николаевна



ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Юридический адрес: Юридический адрес 119048, город Москва, Трубецкая ул., д.8 строение 2. Телефон + 7 (495) 609-14-00. Факс +7 (499) 248-01-81

E-mail rectorat@staff.sechenov.ru