

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Калинина Егора Валерьевича «Биомедицинский потенциал фактора патогенности *Listeria monocytogenes* InlB», представленную на соискание степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.11. микробиология (биологические науки), 1.5.6. биотехнология (биологические науки)

Listeria monocytogenes – опасный патоген пищевого происхождения, вызывающий серьезные заболевания у людей с ослабленным иммунитетом, пожилых и беременных женщин. Для предотвращения распространения листериоза особое значение имеет проверка продуктов питания на наличие возбудителя, которая регламентируется ГОСТ 32031-2012, в котором указана необходимость полного отсутствия возбудителя в 25 граммах продукта. В этой связи для выявления *L. monocytogenes* в пищевых продуктах используют культуральные методы, обеспечивающие максимальную чувствительность. Однако осуществление полного цикла анализа, включающего использование сред предобогащения и селективных сред, а также характеристики выросших на них индивидуальных колоний, занимает существенное время (до 1 недели), поэтому для предупреждения вспышек заболевания требуется разработка быстрых и точных методов выявления *L. monocytogenes* в пищевых продуктах и дифференциации ее от непатогенных листерий.

Белок InlB, фактор патогенности *L. monocytogenes*, может быть использован как маркер для разработки быстрых диагностических тестов. InlB отсутствует у других видов *Listeria*, кроме *L. monocytogenes*, что повышает специфичность диагностических тестов. Длительное изучение InlB в ряде лабораторий продемонстрировало, что этот белок в растворимой форме, взаимодействуя с рецептором с-Met (HGFR), активирует сигнальные пути, ведущие к пролиферации гепатоцитов, и InlB является функциональным гомологом фактора роста гепатоцитов HGF, который используется для регенерации печени. Несомненным преимуществом InlB над физиологическим лигандом HGF является возможность производить в бактериальных системах, что делает его более доступным и дешевым, чем HGF, что в целом, что делает InlB перспективным кандидатом для лечения заболеваний печени, поэтому. Таким образом, работа по исследованию биомедицинского потенциала InlB является актуальной как с точки зрения оценки потенциала использования InlB для разработки быстрых диагностических тестов, так и с точки зрения изучения потенциала этого белка для использования в регенеративной медицине.

В диссертационной работе Калинина Е.В. была экспериментально изучена возможность использования InlB для регенерации печени при частичной гепатэктомии и на фоне химических повреждений и разработан метод обнаружения бактерии на основе антител к InlB для обнаружения *L. monocytogenes*.

В ходе исследования автором получены данные, представляющие несомненную научную новизну. Впервые показана возможность

идентификации *L. monocytogenes* в методе колониального до-иммуноанализа с использованием антител против фактора патогенности – белка InlB. При изучении взаимодействия различных форм InlB с рецепторами c-Met и gc1Q-r впервые было продемонстрировано различие в зависимости от варианта. Также различные варианты вызывали отличную активацию сигнальных путей, которые приводят к пролиферации эукариотических клеток. Среди трех вариантов InlB был выбран один, который характеризовался большим сродством к целевым рецепторам и активировал нижележащие сигнальные пути, в том числе PI3/Акт, для оценки его возможного применения для регенерации печени. Впервые показано, что белок бактериального происхождения InlB оказывает положительный эффект на восстановление печени на фоне частичной гепатэктомии и на фоне химического повреждения.

Диссертационная работа имеет теоретическую и практическую значимость. В ходе работы автором получены три варианта фактора патогенности InlB бактерии *L. monocytogenes*. На эти белки был получен патент на изобретение в 2019 году. После получения антител к одному из вариантов белка был разработан метод идентификации патогенных листерий с чувствительностью 1 КОЕ/мл. Данный метод возможно использовать для обнаружения *L. monocytogenes* в пищевых продуктах. В экспериментах на лабораторных животных получены доказательства перспективности дальнейших исследований, возможности использования очищенного препарата idInlB для регенерации печени при ее химическом повреждении и при частичной гепатэктомии.

Объём проведённых исследований и высокий методический уровень диссертационной работы дают основание считать работу завершённой. В целом, цели и задачи исследования полностью достигнута.

Достоверность результатов и выводов обоснована статистической обработкой с применением современных компьютерных программ репрезентативного количества анализируемых данных.

Автореферат написан понятным языком и хотя в нем встречаются опечатки, их количество можно считать незначительным. Основным вопросом, возникшим при чтении автореферата диссертации Калинина Е.В., стал вопрос о возможности включения разработанного и запатентованного метода в существующие нормативные документы, устанавливающие методическую базу для выявления листерий в пищевых продуктах. Однако этот вопрос находится за рамками одобрения полученных результатов, актуальность и научный и теоретический интерес которых не вызывают сомнений.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней».

По актуальности, научной новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости, содержанию диссертационная работа Калинина Е.В. на тему: «Биомедицинский потенциал фактора патогенности *Listeria monocytogenes* InlB» является самостоятельной и

завершённой научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изм. от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам, представляемым на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Калинин Егор Валерьевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.11. Микробиология, 1.5.6. Биотехнология.

Заведующий кафедрой микробиологии,
дерматовенерологии и косметологии
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

27.05.2024



Зайцева Елена Александровна

Подпись Е.А. Зайцевой заверяю.
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России



Просекова Елена Викторовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проспект Острякова, д. 2, г. Владивосток, Приморский край, 690002, Тел. 8(423) 242-97-78, email: mail@tgmu.ru