

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сияновой Екатерины Алексеевны на тему «Микробиологический мониторинг как основа профилактики и лечения хронической инфекции легких, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки)

Актуальность темы. Диссертационное исследование Сияновой Е.А. направлено на решение важной задачи микробиологии, связанной с совершенствованием микробиологического мониторинга как основы для профилактики и лечения пациентов с орфанным генетически детерминированным заболеванием кистозным фиброзом – муковисцидозом (МВ), осложненным развитием хронической инфекции легких (ХИЛ), вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Научно-практическая значимость решения этой задачи определяется, во-первых, высокой частотой встречаемости данного осложнения при МВ, поскольку накопление в бронхах вязкого секрета нарушает естественную санацию бронхолегочной системы, что ведет к персистенции патогенов, в том числе *P. aeruginosa* как одного из приоритетных возбудителей ХИЛ; во-вторых, тяжестью течения ХИЛ, которая является основной причиной смертности больных с кистозным фиброзом; в-третьих, необходимостью частого проведения курсов антибактериальной терапии при данной патологии, что приводит к формированию атипичных фенотипов и антибиотикорезистентности как у самих возбудителей, так и у индигенной флоры (аутофлоры) пациентов, снижению эффективности этиотропной терапии, а также затрудняет видовую идентификацию патогенов и способствует распространению таких микроорганизмов в госпитальной и внебольничной средах.

В связи с этим тема диссертационной работы Сияновой Е.А., безусловно, актуальна, заявленная цель работы логически обоснована, а сформулированные и решенные задачи представляются достаточными для ее достижения.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Сияновой Е.А. дана фено- и генотипическая характеристика изолятов *P. aeruginosa*, выделенных от больных муковисцидозом с ХИЛ, а методом MLST определены 20 различных сиквенс-типов от пациентов из разных регионов России, среди которых шесть генотипов (ST233, ST235, ST245, ST274, ST273, ST381) оказались высококонтагиозными и эпидемически значимыми. Ей были выявлены и зарегистрированы в международной базе PubMLST новые сиквенс-типы *P. aeruginosa* ST 4037, ST 3993, ST 4038, а также новая последовательность нуклеотидов седьмой аллели, гена 15 *trpE* *P. aeruginosa* ST 3993 – *trpE* 317. Автором показано, что 62% изолятов *P. aeruginosa* способны образовывать биопленки, и установлено, что псевдомонады наиболее часто паразитируют в ассоциации с *Staphylococcus aureus*, в альянсе с которым могут длительно персистировать в бронхолегочной системе у больных МВ с ХИЛ – от 3 месяцев до 7 лет. Диссертантом выявлены гипермутабельные изоляты *P. aeruginosa* с атипичным фенотипом, устойчивые к фагам и обладающие полиантибиотикорезистентностью. При этом автором констатировано, что у изолятов *P. aeruginosa* наиболее распространенными детерминантами антибиотикоустойчивости были гены, кодирующие резистент-

ность к аминогликозидам, беталактамам, фторхинолонам и фосфомицину. На основе проведенного анализа ей сделано заключение, что наличие у штаммов *P. aeruginosa* (ST235 и ST654) генов MβL Vim типа является маркером госпитальной инфекции, которая для пациентов с МВ представляет особую опасность. Сияновой Е.А. выявлены домашние очаги инфекции *P. aeruginosa* и показана роль некоторых объектов внешней среды как резервуаров и факторов передачи возбудителя, а также обоснована необходимость проведения оценки чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к дезинфицирующим средствам, так как 60% из них устойчивы к дезинфектантам при рекомендованных производителем режимах применения. Это позволило ей разработать рекомендации по осуществлению профилактических мер в домашних условиях. В результате проведенных исследований диссертантом разработана схема микробиологического мониторинга больных муковисцидозом с ХИЛ, вызванной бактериями *P. aeruginosa*, который должен включать бактериологические исследования, мониторинг антибиотикорезистентности штаммов, включающий выявление генов MβL, мониторинг чувствительности к дезинфектантам, а также мониторинг микрофлоры внешней (в частности, домашней) среды.

Результаты диссертационного исследования Сияновой Е.А. внедрены в педагогический процесс и используются в научно-исследовательской работе ФБГУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Достоверность и обоснованность результатов исследования. Дизайн исследования Сияновой Е.А. продуман, логичен, сочетает экспериментальную и аналитическую части. Работа выполнена с использованием классических и современных методов, включая бактериологические, молекулярно-генетические, Maldi-TOF масс-спектрометрию. Полученный обширный фактический материал корректно статистически обработан, что позволяет судить о достоверности представленных в диссертационной работе Сияновой Е.А. данных, с которыми согласуются сформулированные в работе выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации. Результаты и основные положения диссертации доложены и обсуждены на 13 научных форумах различного уровня, а также отражены в 23 публикациях, в том числе – в 6 статьях в научных изданиях, входящих в базы данных WoS, Scopus и РИНЦ и включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК.

Принципиальные замечания по сути и оформлению автореферата отсутствуют.

Закключение. Исходя из анализа содержания материала, представленного в автореферате, диссертационное исследование Сияновой Екатерины Алексеевны «Микробиологический мониторинг как основа профилактики и лечения хронической инфекции легких, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом» является логически завершенной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной задачи микробиологии по совершенствованию подходов к проведению микробиологического мониторинга пациентов с генетически детерминированным заболеванием – кистозным фиброзом, осложненным развитием хронической инфекции легких (ХИЛ), вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* как основы для профилактики и лечения данной патологии, что имеет существенное значение для развития и оптимизации микробиологических исследований в указанной предметной области.

Таким образом, представленная диссертационная работа, характеризуется

научной новизной, теоретической и практической значимостью, что соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, и последующих редакций Постановлений Правительства РФ (от 21.04.2016 №335; от 02.08.2016 №748; от 28.08.2016 №1024; от 01.10.2018; от 20.03.2021 №426; от 11.09.2021 №1539; от 26.09.2022 №1690; от 18.03.2023 №415; от 26.10.2023 №1786; от 25.01.2024 №62; от 16.10.2024 №1382, с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2025), а ее автор – Сиянова Екатерина Алексеевна – заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Главный научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор



Гриценко
Виктор Александрович

Подпись главного научного сотрудника ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ОФИЦ УрО РАН, д.м.н., профессора В.А. Гриценко заверяю.

Начальник отдела кадров ОФИЦ УрО РАН



И.В. Турленко

« 06 » июня 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук
Адрес: 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11;
Тел.: +7 (3532) 77-54-17; E-mail: icis-ofrc@list.ru