

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шубниковой Елены Владимировны
«Влияние физико-химических факторов и форм адаптивной изменчивости на чувствительность патогенных буркхольдерий к химиотерапевтическим препаратам», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Сап и мелиоидоз – тяжелые инфекционные заболевания, поражающие как человека, так и многие виды животных. Тяжесть клинического течения и природная устойчивость возбудителей (*B. mallei* и *B. pseudomallei*) к большинству химиотерапевтических препаратов обуславливают значительные трудности при лечении этих инфекций, острые формы которых, несмотря на совершенствование антибактериальной терапии, сопровождаются высокой летальностью. Известно, что использование препаратов достаточно активных *in vitro* в отношении патогенных микроорганизмов, в том числе и буркхольдерий, в ряде случаев оказывается неэффективным при лечении вызываемых ими заболеваний. Этот феномен связывают с различными факторами, проявляющимися в процессе взаимодействия микроорганизма с химиопрепаратами в условиях *in vivo*: постантибиотическим эффектом, повышением антибиотикоустойчивости бактерий при формировании биопленки и внутриклеточной персистенции, наконец, прямым воздействием физико-химических факторов внутренней среды макроорганизма, существенно влияющих на характер взаимодействия химиопрепаратов с патогенным микроорганизмом.

В связи с этим актуальность диссертационной работы Шубниковой Е.В., посвященной изучению физико-химических факторов и форм адаптивной изменчивости патогенных буркхольдерий, влияющих на их чувствительность к химиотерапевтическим препаратам, не вызывает сомнений.

Диссертантом проведено комплексное исследование чувствительности патогенных буркхольдерий к химиопрепаратам в стандартных условиях и условиях, моделирующих характер взаимодействия микроорганизма с макроорганизмом *in vitro*. Это позволило установить различия в антибиотикочувствительности буркхольдерий, зависящие от влияния физико-химических факторов среды (рН, температуры, наличия 5 % двуокиси углерода в атмосфере и белков плазмы крови в питательной среде) (патент 2404252, РФ 2009 г.).

Автором продемонстрирована принципиальная способность различных видов буркхольдерий к образованию биопленок на абиотических поверхностях в условиях *in vitro*. При этом существенный интерес представляет сравнительная оценка антибиотикочувствительности планктонных и биопленочных культур буркхольдерий. Установлено, что *B. mallei* и *B. pseudomallei* в составе зрелых биопленок высокорезистентны к химиотерапевтическим препаратам, применяемым при лечении сапа и мелиоидоза, тогда как на ранних стадиях образования культурами биопленок показана ингибирующая активность антибактериальных препаратов.

Впервые в качестве моделей для изучения чувствительности к химиотерапевтическим средствам буркхольдерий, персистирующих в эукариотических клетках, использовали перитонеальные мышинные макрофаги и свободноживущие простейшие вида *Tetrahymena pyriformis*. Было выявлено, что

патогенные буркхольдерии, интернированные в эукариотические клетки (макрофаги или простейшие), обладают повышенной резистентностью к химиотерапевтическим средствам, входящим в стандартные схемы лечения сапа и мелиоидоза. Оценка резистентности буркхольдерий, защищенных клетками тетрахимен и макрофагов, дает основания автору считать наиболее перспективным препаратом для лечения - меропенем.

В работе впервые показана высокая эффективность экстренной профилактики и лечения острого экспериментального сапа липосомальными формами меропенема (патент 2490013, РФ 2012 г.).

В целом следует отметить, что диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием комплекса методологических подходов для достижения поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, и выводы четко сформулированы и полностью отражают результаты проведенной работы. По теме диссертации опубликовано 14 работ, 6 из них – в периодических изданиях, из перечня ВАК и получены два патента на изобретения.

Таким образом, основываясь на данных, представленных в автореферате, считаю, что диссертация Шубниковой Елены Владимировны «Влияние физико-химических факторов и форм адаптивной изменчивости на чувствительность патогенных буркхольдерий к химиотерапевтическим препаратам» является законченным научным исследованием, которое по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.13 № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 - микробиология.

Миронова Лилия Валерьевна
кандидат медицинских наук
заведующая лабораторией холеры
Федерального казенного учреждения
здравоохранения «Иркутский
ордена Трудового Красного Знамени
научно-исследовательский
противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»
Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78;
раб. Тел.: 8 (3952) 23-99-85, сот. тел.: 8 (914) 9166564,
E-mail: mironova-lv@yandex.ru

Подпись Мироновой Л.В. заверяю
И.о. начальника отдела кадров и
спецчасти института



Черникова И.В.