

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Гостева Владимира Валерьевича**  
«Популяционная структура *Staphylococcus aureus* и траектории эволюции  
устойчивости к антимикробным препаратам», представленную на соискание  
ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 1.5.11. - микробиология.

Золотистый стафилококк, условный патоген, который часто является возбудителем различных гнойных инфекций кожных покровов и раневой инфекции. Более того, *S. aureus* способен вызывать такие жизнеугрожающие инфекции как бактериемия, стафилококковый эндокардит, некротизирующая пневмония. Лечение подобных инфекций может сопровождаться высоким риском неудовлетворительных исходов, вследствие распространения метициллин-резистентных штаммов (MRSA). Распространение штаммов MRSA является серьезной мировой угрозой вследствие высокого уровня устойчивости к антибиотикам. С учетом вышесказанного, диссертация Гостева В.В. является актуальным научно-обоснованным исследованием, объектом которого являются штаммы MRSA.

В диссертационной работе Гостева В.В. представлена характеристика клональной структуры внутрибольничных (HA-MRSA) и внебольничных MRSA (CA-MRSA), циркулирующих в России. Проведена сравнительная оценка чувствительности к широкому ряду антимикробных препаратов, которые применяются для лечения стафилококковых инфекций, в том числе вызванных MRSA. Выявлены генотипические особенности доминирующих генетических линий MRSA, циркулирующих на территории Российской Федерации, установлены эволюционные связи с глобально циркулирующей популяцией стафилококков. Определены генетические механизмы антимикробной резистентности среди доминирующих клонов HA-MRSA и CA-MRSA. Были охарактеризованы фенотипические изменения и траектории эволюции устойчивости к антибиотикам в экспериментах по селекции устойчивости *in vitro*. Научная новизна заключается в том, что впервые была дана оценка таким феноменам, как гетерорезистентность и толерантность, при формировании устойчивости *S. aureus* к антимикробным препаратам.

К достоинствам работы можно отнести изучение большой коллекции штаммов MRSA, включающей 853 штамма из 14 городов РФ. Выявлены и детально охарактеризованы новые клоны, которые раньше не описывались на

территории РФ, такие как «Газа клон» ST22, азиатский клон ST59; описаны новые фенотипы, например, mecA-положительные MRSA, но проявляющие чувствительность к бета-лактамам антибиотикам. Выявлены особенности механизмов снижения чувствительности к новому цефалоспоринолу с анти-MRSA активностью – цефтаролину за счет различных вариантов мутаций в гене mecA. Большой экспериментальный раздел посвящен новому механизму устойчивости к бета-лактамам антибиотикам через подавление активности гена *gdpP*, участвующего в утилизации универсальных сигнальных молекул. Здесь использовались различные подходы, включая селекцию устойчивости *in vitro* с детальной характеристикой штаммов после пассажей на цефтаролине, оксациллине и меропенеме; генно-инженерное изменение последовательности гена *gdpP*; популяционный анализ.

Достоверность диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством проведенных исследований с применением современных микробиологических, молекулярно-биологических, биоинформатических методов и статистической обработкой полученных результатов.

По материалам диссертационного исследования Гостева В.В. опубликовано 32 печатные работы, из которых 24 работы – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Получено 5 патентов на изобретение.

Автореферат написан в соответствии с современными требованиями к оформлению, иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков, в достаточной степени отражает полученные результаты исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гостева Владимира Валерьевича на тему, «Популяционная структура *Staphylococcus aureus* и траектории эволюции устойчивости к антимикробным препаратам», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11. микробиология, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Сидоренко Сергея Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи – характеристике популяционной структуры и траектории эволюции устойчивости к антимикробным препаратам у *S. aureus*. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Гостева Владимира Валерьевича соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, с

изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ № 751 от 26.05.2020, от 26.09.2022 № 1690 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Гостев Владимир Валерьевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11– микробиология.

Заместитель директора по инновационному развитию Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д.67, телефон (843)236-67-81, факс (843)236-67-41, e-mail: kniem@mail.ru)

доктор медицинских наук, доцент  
«18» апреля 2024 г.



*Handwritten signature of Guzель Shavhatovna Isaeva in blue ink.*

Исаева Гузель Шавхатовна

Подпись Гузель Шавхатовны Исаевой заверяю:  
Ученый секретарь, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и разработки аллергенов Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д.67, телефон (843)236-99-79, факс (843)236-67-41, e-mail: kuliks@yandex.ru)

кандидат биологических наук  
«18» апреля 2024 г.

*Handwritten signature of Sergey Nikolaevich Kulikov in blue ink.*

Куликов Сергей Николаевич