

## 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.

Диссертационная работа Гостева В.В. посвящена проблемам распространения и формирования устойчивости к антибиотикам золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). Внедрение разных антибиотиков во второй половине XX века способствовало формированию разных фенотипов устойчивости, – сначала появление пенициллин-устойчивых стафилококков, а после и появление метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA), проявляющих устойчивость ко всем бета-лактамам. Позже были описаны штаммы со сниженной чувствительностью и резистентностью к гликопептидам – основным препаратам для лечения инфекций, вызываемых MRSA. Каждая новая волна устойчивости в эволюции *S. aureus* была ассоциирована с распространением определенных генетических линий. Так, например, множественно-устойчивый клон ST239 появился и распространился практически по всей планете в 80-х гг. прошлого столетия. Распространение клона ST8 было сопряжено с появлением внебольничных изолятов MRSA (CA-MRSA). В работе Гостева В.В. детально охарактеризована клоновая структура популяции MRSA, на основе собранной коллекции изолятов за 10-летний период, циркулирующих в нашей стране. В целом же в диссертационном исследовании сочетаются два подхода – это описательный и экспериментальный. Для изучения популяционной структуры были включены две группы *S. aureus*, это изоляты, выделенные у пациентов с ИСМП; и изоляты выделенные у здоровых носителей в ходе рутинного скрининга на носительство золотистого стафилококка. По результатам молекулярного типирования было показано, что для разных групп характерна специфическая клоновая структура, что сопоставимо с аналогичными исследованиями, проведенными в других странах. По результатам диссертационного исследования, среди изолятов, выделенных у пациентов при ИСМП, доминировали генетические линии ST8, ST239 и ST228. При этом автором показано, что ST8 имеют возможное европейское происхождение, ST239 представлен разными группами клонов, что возможно является многократным импортом. Клон ST228 или «Южно-



Германский» клон выделялся только из определённых географических регионов. Среди внебольничных MRSA (CA-MRSA) доминировали ST22 «Газа клон» и ST59 «Восточно-Азиатская сублиния». Анализ чувствительности к широкому набору антибактериальных препаратов у различных клонов выявил определенные особенности. В частности было показано, что MRSA ST239 и ST228 характеризуются более выраженной ассоциированной устойчивостью и среди этих изолятов встречается устойчивость к цефтаролину, по сравнению с другими клонами. Напротив, у изолятов ST8 регистрируется гораздо большее количество изолятов со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Еще одной интересной особенностью характеризовались CA-MRSA клоны – это «ложная чувствительность» к оксациллину.

Вторая часть диссертационной работы посвящена изучению механизмов устойчивости к разным антибактериальным препаратам. В ходе селекции устойчивости *in vitro* были получены производные ванкомицин-, цефтаролин-, даптомицин-устойчивые MRSA штаммы. Выявлены и охарактеризованы различные мутации, приводящие к появлению устойчивости. Помимо этого, были получены производные MSSA штаммы, проявляющие устойчивость к различным бета-лактамам антибиотикам. Еще одной новизной работы являются эксперименты с получением толерантных штаммов к действию бактерицидных антибиотиков. Автором, основываясь на аналогичные экспериментальные работы, было показано, что мутации в пептидил-тРНК-гидролазе (pth) ассоциированы с замедлением бактерицидной активности бактерицидных антибиотиков. При этом механизм формирования толерантности имеет универсальный характер. Полученные производные штаммы с устойчивостью были запатентованы.

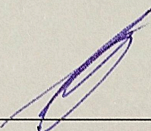
При изучении диссертационной работы хотелось бы отметить некоторые комментарии, которые не имеют критического значения. Работа выиграла бы еще больше при усилении разделов, касающихся типирования генов вирулентности. Поскольку в работе было сделано полногеномное секвенирование для большого количества изолятов, можно было бы провести анализ зависимости наличия разных факторов вирулентности среди различных сублиний MRSA. Более того, практически не описаны особенности наличия профагов их типов и ассоциаций с различными субклонами. На мой взгляд, это усилило бы фрагменты описательной части по анализу популяционной структуры стафилококков. Также хочется отметить, что было бы интересно провести анализ того, как изменяется вирулентность после приобретения устойчивости к разным антибиотикам.



Данное направление практически не рассматривается автором, но возможно является заделом для продолжения данного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Гостева В.В. 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, является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Гостев Владимир Валерьевич, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Заведующий  
лабораторией  
функциональной  
геномики и протеомики  
микроорганизмов  
ФГБНУ «Институт  
экспериментальной  
медицины», д.м.н.

/  /

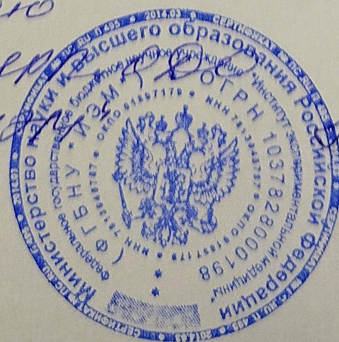
Гончаров Артемий  
Евгеньевич

22.04.2024

197022, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12  
**Телефон :** 8 (812) 234-68-68  
**Факс:** 8 (812) 234-94-89  
**e-mail:** [iem@iemspb.ru](mailto:iem@iemspb.ru)

*Людмила Гончарова А.В.*  
*Удостоверено*

*Исполнительная*  
*ФГБНУ. ИМ*



*ЮМ*

*Л.В. Воробейчикова*