

## 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.

Диссертация Гостева В.В. посвящена вопросам формирования механизмов устойчивости и распространения клонов метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), что является современной актуальной проблемой. В работе рассмотрены механизмы формирования устойчивости к основным антимикробным препаратам (ванкомицину, липогликопептидам, даптомицину, цефтаролину), которые используются для терапии инфекций, вызванных MRSA. В диссертации приведен анализ чувствительности к вышеперечисленным антибиотикам у изолятов MRSA, выделенных у пациентов при различных нозологиях, относящихся как к внутрибольничным, так и внебольничным штаммам; проведено сравнение уровня резистентности у различных доминирующих клонов.

Достаточно интересными получились результаты по исследованию гетерорезистентности. На сегодняшний день нет четкого термина, описывающего явление гетерорезистентности, но принято понимать под этим определением разную чувствительность клеток штамма одного вида к конкретному антибиотику. Клиническое значение гетерорезистентности может быть связано с неблагоприятными исходами, поскольку такой вариант «устойчивости» достаточно сложно выявить в бактериологических лабораториях и практически всегда гетерорезистентность определяется как чувствительность. Традиционные методы определения чувствительности и даже использование серийных разведений с определением МПК, не позволяют выявить гетерорезистентные штаммы. В диссертационной работе был использован популяционный анализ (RAP-анализ) как один из стандартных подходов для выявления данного фенотипа. В работе было показано, что гетерорезистентность к ванкомицину может встречаться среди стафилококков, относящихся к генетической линии ST8. Штаммы MRSA с фенотипом ложной чувствительности к оксациллину (OS-MRSA) также характеризовались гетерорезистентностью в отношении бета-лактамных антибиотиков. При воссоздании устойчивых фенотипов при проведении селекции, отмечалось, что устойчивость является конечным этапом адаптации: «Формирование устойчивости (гоморезистентности) проходит через этап мультиклонального формирования различных мутаций в популяции, что приводит к появлению «смешанной культуры», клетки которой проявляют разный уровень чувствительности и устойчивости к антибиотикам...». Таким образом, исходя из результатов диссертационного исследования, начальные этапы формирования устойчивости *S. aureus* к антибиотикам начинаются с формированием гетерорезистентности. Помимо популяционного анализа, был также использован подход оценки данных полногеномного секвенирования, который также подтвердили, что формирование устойчивости происходит через образование «минорных клонов». Стоит отметить, что полученные в работе штаммы, проявляющие гетерорезистентность, депонированы в коллекцию патогенных культур (ГКПМ-Оболенск) и доступны для

практического использования. Между тем хочется также добавить, что популяционный анализ – достаточно трудоёмкий метод, на учет и интерпретацию результатов которого уходит большое количество времени, что ограничивает возможность использования в рутинной бактериологической практике. В этой связи хотелось бы видеть более адаптированный метод популяционного анализа под практические нужды. Поскольку в диссертационной работе весомый объем работы выполнен с использованием подходов для выявления гетерорезистентности, хочется пожелать автору в качестве перспективы дальнейшей разработки темы оптимизировать или модифицировать РАР-анализ под возможности рутинных лабораторий.

Таким образом, судя по автореферату, диссертация В.В. Гостева является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема, имеющая важное значение для микробиологии. Работа соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в соответствующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, В.В. Гостев, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Заведующий микробиологической  
(бактериологической) лабораторией ФГБУ  
«НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»  
Минздрава России, профессор РАН, д.м.н.

Попов Дмитрий  
Александрович

27.04.2024 г.

Подпись профессора РАН, д.м.н. Попова Дмитрия Александровича заверяю:

Ведущий специалист отдела кадров  
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»  
Минздрава России

А.А. Лысова



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135  
Тел.: +7(495) 414-78-45, <http://www.bakulev.ru>, E-mail: [info@bakulev.ru](mailto:info@bakulev.ru)