

## 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.

Открытие антибиотиков позволило сохранить миллионы жизней по всему миру и это стало особо значимой вехой для человечества. Однако, уже после успешного внедрения пенициллина в практику в первые несколько лет были описаны и первые устойчивые бактерии, к числу которых относился и *Staphylococcus aureus*, который являлся лидирующим возбудителем раневой инфекции, бактериемий. На протяжении XX века по мере открытия и получения все новых антибактериальных соединений, появлялись и усложнялись механизмы устойчивости бактерий. К настоящему времени у *S. aureus* описаны механизмы устойчивости ко всем существующим антибиотикам.

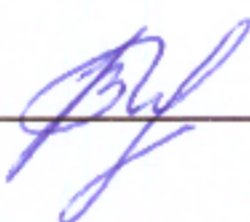
В диссертационной работе представлены результаты изучения распространения *S. aureus* на территории РФ с характеристикой доминирующих генетических линий и механизмов устойчивости к разным группам антибиотиков. Также была проведена селекция устойчивости *in vitro* к антибиотикам для разных штаммов *S. aureus*. Для производных штаммов было проведено полногеномное секвенирование, динамическое исследование изменения чувствительности к разным антибиотикам.

В настоящее время активно ведется поиск различных бактерий и грибов – продуцентов различных биологически активных субстанций, подавляющих рост грамположительных бактерий, и в частности активных в отношении метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA). Параллельно с этим, динамично развиваются подходы химической модификации существующих соединений для повышения их бактерицидной активности и снижения токсичности. Поиск адьювантов антибиотиков также имеет важное прикладное значение. В ходе выполнения диссертационной работы, были получены производные штаммы, проявляющие устойчивость к таким препаратам как цефтаролин, ванкомицин, даптомицин, бета-лактамы антибиотики. Полученные штаммы были секвенированы, уточнены молекулярные механизмы устойчивости, описаны фенотипические особенности, включающие чувствительность к разным антимикробным препаратам, скорость роста, индуцированная аутолитическая активность, популяционный анализ, анализ кривых отмирания под действием антибиотиков. Все эти штаммы доступны для использования, и могут быть полезными при оценке новых и потенциально активных соединений, направленных на подавление роста патогенных грамположительных бактерий, включая *S. aureus*. Еще одним достоинством работы является сравнительный анализ влияния формирования механизмов устойчивости на изменение скорости роста. В частности, диссертантом было продемонстрировано, что формирование устойчивости к даптомицину, мишень действия которого является цитоплазматическая мембрана бактериальной клетки, сопровождается существенным снижением скорости роста в 2 и более раз у тестируемых штаммов *S. aureus*. Полученные результаты и выводы могут свидетельствовать о том, что активные соединения, направленные на нарушение целостности бактериальной мембраны, имеют определенную

перспективность, поскольку формирование устойчивости связано с негативным клеточным проявлением у *S. aureus*. Одними из перспективных мембранно-таргетных соединений, разрабатываемых в последнее десятилетие, являются противомикробные пептиды и пептидомиметики, церагенины, реутерициклины, и их различные модификации. Весьма интересно было бы проверить чувствительность полученных даптомицин-устойчивых штаммов с различным спектром мутаций в генах биосинтеза мембранных фосфолипидов к производным вышеперечисленных соединений. То же самое справедливо и для других соединений, например для гликопептидных и липогликопептидных антибиотиков. Как известно, в мире в разработке находится более 50 различных химических соединений гликопептидной природы, однако до конца остается не изученными механизмы и детали возможной перекрестной устойчивости внутри этой группы препаратов. В диссертационной работе было показано, что устойчивость к ванкомицину (и даптомицину) связано с появлением устойчивости и к представителям липогликопептидных антибиотиков. Полученные ванкомицин/даптомицин-устойчивые штаммы *S. aureus* с известными механизмами устойчивости можно использовать для тестирования новых соединений, направленных на подавление биосинтеза клеточной стенки.

Таким образом, диссертационная работа Гостева В.В. по своей актуальности, научной и практической значимости, новизне результатов удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., а ее автор, Гостев Владимир Валерьевич, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Заведующий отделом  
микробиологии ФГБНУ  
"Научно-исследовательский  
институт по изысканию  
новых антибиотиков  
имени Г.Ф. Гаузе", д.б.н.

/  /

Вера Сергеевна Садыкова

24.04.2024

Подпись удостоверяю ....

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИНА» к.х.н.

Дата 24.04.2024



/  / О.В. Кисиль

119021, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1  
тел. +7 (495) 268-03-28 Факс: +7(499)245-0295,  
E-mail: [instna@sovintel.ru](mailto:instna@sovintel.ru), [sadykova\\_09@mail.ru](mailto:sadykova_09@mail.ru)