

## ОТЗЫВ

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

Актуальность диссертационной работы «Популяционная структура *Staphylococcus aureus* и траектории эволюции устойчивости к антимикробным препаратам», отражается в раскрытии молекулярных механизмов устойчивости к антимикробным препаратам, исследованиями вопросов происхождения MRSA и популяционной структуры внебольничных CA-MRSA. Объектом исследования являлся микроорганизм *S. aureus*, а изучаемые явления – закономерности, влияющие на приобретение и распространение устойчивости к антибиотикам у данного микроорганизма. Для достижения поставленных цели и задач автором определены: принадлежность *S. aureus* к определенным генетическим линиям, пути формирования устойчивости при селекции *in vitro* посредством индуцированного изменения как генотипа так и фенотипа. В работе В.В. Гостева предложены эволюционные модели, объясняющие появление эпидемических клонов ST8 и ST239 на территории Российской Федерации. Установлено, что клоны ST8, длительно циркулирующие на всей территории России, имеют общее происхождение с европейскими клонами, но в настоящее время эволюционируют как отдельные генетические линии. Клоны ST239 представлены разными кластерами, что предполагает их многократный импорт. Автором определена популяционная структура циркулирующих CA-MRSA, выявлены доминирующие клоны – ST22 и ST59. Установлена циркуляция отдельного субкластера ST22 – «Газа клона» среди бессимптомных носителей. Впервые для молекулярно-эпидемиологического анализа клонов ST22, циркулирующих в других странах проведен детальный филогенетический анализ с использованием подходов геномной эпидемиологии. Среди CA-MRSA выявлен ранее не описываемый в Российской Федерации клон ST59, который относится к Восточно-Азиатскому кластеру. Выявлено, что фенотипы с ложной чувствительностью к оксациллину (OS-MRSA) способны быстро трансформироваться в MRSA за счет хромосомных мутаций, влияющих на формирование устойчивости к бета-лактамам антибиотикам, независимо от *mecA*. Основная опасность OS-MRSA – это сложность корректной лабораторной детекции данного фенотипа, которая может привести к назначению неадекватной антибактериальной терапии.

Обоснованность и достоверность полученных диссертационных результатов исследований не вызывает сомнений. Результаты исследований представляют большой теоретический и практический интерес. Предложенные модели эволюции доминирующих генетических линий могут быть использованы в эпидемиологическом мониторинге за эволюцией MRSA на территории РФ. Характеристика циркулирующих «клонов высокого риска» является важным эпидемиологическим звеном в системе здравоохранения для сохранения национальной безопасности Российской Федерации. Особую значимость имеют выявленные MRSA изоляты, проявляющие ложную чувствительность к бета-лактамам (OS-MRSA), циркулирующие на территории РФ.

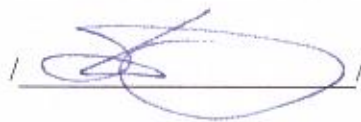
Особый интерес представляют новые механизмы резистентности, описанные в диссертационной работе. В частности, это мутации в гене *gdpP*, который принимает участие в гидролизе вторичных внутриклеточных мессенджеров *c-di-AMP*. Сигнальные молекулы *c-di-AMP* принимают участие на многих этапах регуляции различных этапов метаболизма в бактериальных клетках, и впервые о возможной связи *c-di-AMP* с формированием устойчивости к антибиотикам стало известно после экспериментов, проведенных в 2010-х. Хотя до конца роль *c-di-AMP* в формировании устойчивости, а также молекулярные механизмы, лежащие в ее основе, остается не изученной, существует множество данных об опосредованном снижении чувствительности ко многим антибиотикам. В диссертации было показано, что при многократных пассажах на средах с

бета-лактамами антибиотиками у многих производных штаммов *S. aureus* выявлялись различные мутации, делеции в гене *gdpP*. Используя методы геномного редактирования на диком модельном чувствительном штамме была воспроизведена делеция в *gdpP*. Полученный модельный штамм демонстрировал снижение чувствительности к бета-лактамам антибиотикам, а также изменение экспрессии пенициллинсвязывающих белков. Таким образом, в работе доказана роль мутаций в *gdpP* в формировании устойчивости *S. aureus* к бета-лактамам, опосредованной увеличением количества молекул c-di-AMP.

Другой интересный механизм, описанный в диссертации, безусловно заслуживающий внимания, – это толерантность. Было продемонстрировано, что кратковременное воздействие очень высокими концентрациями бактерицидных антибиотиков приводило к снижению скорости отмирания бактериальных культур *S. aureus*. Снижение скорости отмирания бактериальных культур может сопровождаться не эффективностью проводимой антибактериальной терапии, что требует пересмотра подходов к назначению соответствующих антимикробных препаратов.

На основе анализа актуальности, научной новизны полученных результатов, их научной и практической значимости, 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».

Директор Государственного  
научного учреждения  
«Институт физиологии  
Национальной академии наук  
Беларуси», д.м.н., профессор



Дмитрий Викторович  
Тапальский

6 мая 2024 г

220072 г. Минск, ул. Академическая, 28  
Телефон: Приёмная: (017) 378-16-30  
Факс: (017) 378-16-30  
E-mail: biblio@fizio.bas-net.by, tapalskiy@yandex.by

