

## ОТЗЫВ

научного консультанта на диссертационную работу  
«Популяционная структура *Staphylococcus aureus* и траектории эволюции устойчивости к  
антимикробным препаратам», представленную Гостевым Владимиром Валерьевичем  
на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 1.5.11 – «микробиология»

Гостев Владимир Валерьевич в 2007 г. закончил Курганский Государственный Университет по специальности «Биология». В 2013 г., после окончания аспирантуры в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Фенотипическая и генотипическая характеристика метициллинрезистентных представителей вида *Staphylococcus aureus*» по специальности 03.02.03 «микробиология» в диссертационном совете Д208.130.01 при ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. После защиты кандидатской диссертации Гостев В.В. продолжил исследовательские работы по изучению различных аспектов микробиологии *S. aureus*. На протяжении последних десяти лет автором были проведены исследования по популяционной структуре циркулирующих клонов *S. aureus* на территории РФ с использованием различных подходов молекулярного типирования. Так, были охарактеризованы клоны, проявляющие сниженную чувствительность к цефтаролину; впервые в РФ был описан «Газа клон» ST22, выделенный у здоровых носителей. Результаты филогенетического и кластерного анализа в настоящее время используются другими исследователями из других стран, отмечается быстрая эволюция и распространение этой генетической линии. Детальная оценка различных клонов, циркулирующих в популяции человека (CA-MRSA) позволила выявить еще один ранее не описываемый клон на территории РФ – Тайваньский клон ST59. Наряду с этим, автором охарактеризованы фенотипы MRSA, проявляющие чувствительность к оксациллину (OS-MRSA), проведена сравнительная оценка разных лабораторных методов выявления таких фенотипов. Результаты этих исследований опубликованы в ведущих международных журналах, входящих в Q1. Также автором детально проанализированы геномы длительно циркулирующих доминирующих клонов ST8 и ST239, и используя подходы эволюционного моделирования, были предложены эволюционные модели, объясняющие происхождение этих клонов на территории РФ. В 2019 – 2023гг Гостев В.В. являлся руководителем грантов РФФИ, которые были посвящены изучению новых механизмов устойчивости *S. aureus* к антибиотикам. В ходе выполнения грантов, автором были внедрены в НИО подходы к изучению адаптивной эволюции устойчивости у *S. aureus*.

Так, были получены производные штаммы, проявляющие устойчивость и гетерорезистентность к цефтаролину, ванкомицину, даптомицину; антибиотиколерантные штаммы. Важным наблюдением было то, что формирование устойчивости может формироваться через альтернативные механизмы и сопровождаться разнонаправленным характером. Полученные результаты изменяют длительно существовавшую концепцию: один антибиотик – одна мишень – одна мутация, приводящая к устойчивости. Эти результаты носят важный фундаментальный и теоретический характер. В процессе изучения устойчивости к бета-лактамам было установлено, что у подавляющего большинства штаммов возникали мутации в специфической фосфоэстеразе (GdpP), принимающей участие в гидролизе вторичных мессенджеров c-di-AMP. На сегодняшний день роль c-di-AMP интенсивно изучается у разных грамположительных бактерий, и установлено, что высокий уровень мессенджеров c-di-AMP (вследствие инактивации GdpP) коррелирует с увеличением МПК антибиотиков, действующих на клеточную стенку. Гостев В.В. совместно с группой Юлии Викторовны Соповой (Санкт-Петербургский филиал ИоГЕН РАН) подтвердили на модельном штамме роль мутаций в gdpP в формировании устойчивости к бета-лактамам и цефтаролину. Эти и другие результаты легли в основу докторской диссертации. Автор использует полученные наработки и экспериментальные данные в лекционных материалах на цикле по медицинской микробиологии для студентов, ординаторов, врачей, специалистов бактериологов на кафедре медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Таким образом, все результаты, выносимые на защиту, характеризуются новизной с научной и теоретической значимостью. Основные результаты опубликованы более чем в двух десятках реферируемых российских и зарубежных изданиях и прошли апробацию на 40 различных российских и международных конференциях. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11 – «микробиология».

Научный консультант,  
Заведующий НИО медицинской микробиологии и  
молекулярной эпидемиологии  
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,  
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН



Сидоренко Сергей Владимирович