

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 350.002.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЧЕЛОВЕКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17.05.2019 г. № 9

о присуждении Хохловой Ольге Евгеньевне, гражданке РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA¹ и их роль в развитии инфекционных заболеваний различного генеза» по специальности 03.02.03 – микробиология принята к защите 11.02.2019 г., протокол № 4 диссертационным советом Д 350.002.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, 142279, Московская обл., Серпуховский р-н, Оболенск, приказ о создании № 714/нк от 02.11.2012 г.

Соискатель Хохлова Ольга Евгеньевна 1980 г. рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Микробиологическое обоснование применения озона при деструктивном панкреатите» защитила в 2005 г., в диссертационном совете Д 001.038.01, созданном на базе Научного центра медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ныне Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

¹ метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации); работает доцентом кафедры микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича, в Центральной научно-исследовательской лаборатории и в Российско-Японском центре микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Сидоренко Сергей Владимирович**, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; M.D., PhD, профессор **Ямамото Татсуо**, руководитель Международного медицинского образовательно-исследовательского центра (IMERC) г. Ниигата, Япония; заведующий (до 2012 г. включительно) департаментом международных связей, отделения бактериологии и контроля за инфекционными заболеваниями Медицинской школы Университета г. Ниигата, Япония.

Официальные оппоненты:

Припутневич Татьяна Валерьевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, отдел микробиологии и клинической фармакологии, заведующая отделом;

Афанасьев Станислав Степанович, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, г. Москва, главный научный сотрудник;

Краева Людмила Александровна, доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург, лаборатория медицинской бактериологии, заведующая лабораторией - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном Заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Гончаровым Артемием Евгеньевичем, лаборатория функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, заведующий, указала, что диссертация Хохловой Ольги Евгеньевны на тему «Молекулярно-генетические особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роль в развитии инфекционных заболеваний различного генеза», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований изложены новые научно-обоснованные данные о молекулярно-генетических особенностях нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роли в развитии инфекционных заболеваний различного генеза, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение и имеющие существенное значение для практического здравоохранения РФ, соответствует пунктам 9-11, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.), а соискатель Хохлова Ольга Евгеньевна достойна присуждения искомой степени по специальности 03.02.03 – Микробиология.

Соискатель имеет **143** опубликованные работы, в том числе по теме диссертации – **59** работ, из них **23** работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, **1** патент РФ на изобретение и **35** работ в других изданиях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Хохлова, О.Е.** Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у онкологических больных / **О.Е. Хохлова**, О.В. Перьянова, О.П. Боброва, В.В. Сергеева, А.А. Модестов, О.Г. Еремеева, Н.К. Поткина, Д.Н. Капшук, А.В. Алабушева, Ю.А. Дыхно, Т. Ямамото // **Вопр. Онкол.**- 2018.- Т. 64. - №1. - С. 121-125. (Scopus, ИФ=0.459)

2. **Хохлова, О.Е.** Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у ожоговых больных и молекулярно-генетические особенности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) / **О.Е. Хохлова**, О.В. Перьянова, И.В. Владимиров, В.А. Мацкевич, Н.К. Поткина, Д.Н. Капшук, Л.Н. Копытко, В.В. Гостев, С.В. Сидоренко, Я. Ивао, Т. Ямамото // **Антибиот. Химиотер.**- 2017.- Т. 62.- № 9-10. - С. 27-33. (Scopus, ИФ=0,415)

3. **Хохлова, О.Е.** Молекулярно-генетические особенности метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) - возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у онкологических больных / **О.Е. Хохлова**, О.В. Перьянова, О.П. Боброва, В.В. Сергеева, А.А. Модестов, О.Г. Еремеева, Н.К. Поткина, Д.Н. Капшук, А.В. Алабушева, Т. Ямамото // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.** - 2017. - № 6. - С. 15-20. (Scopus, ИФ=0,481)

4. Wan, T.W. Genomic comparison between *Staphylococcus aureus* GN strains clinically isolated from a familial infection case: IS1272 transposition through a novel inverted repeat-replasing mechanism / T.W. Wan, W. Higuchi, **О.Е. Khokhlova**, W.C. Hung, Y. Iwao, M. Wakayama, N. Inomata, T. Takano, Y.T. Lyn, O.V. Peryanova, K.K. Kojima, A.B. Salmina, L.J. Teng, T. Yamamoto // **PLoS One.** - 2017. - № 12. - P. 1-29. (Scopus, Web of Science; ИФ=3,54)

5. Gostev, V. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation / V. Gostev, A. Kruglov, O. Kalinogorskaya, O. Dmitrenko, **O.E. Khokhlova**, T. Yamamoto, Y. Lobzin, I. Ryabchenko, S. Sidorenko // **Inf. Gen. Evol.** - 2017. - Vol. 53. - P. 189-194. (Scopus, Web of Science; ИФ=2,26; цит. 5)

6. Wan, T.W. Complete circular genome sequence of successful ST8/SCCmecIV community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (OC8) in Russia: one mega-base genomic inversion, IS256s spread, and evolution of Russia ST8-IV / T.W. Wan, **O.E. Khokhlova**, Y. Iwao, W. Higuchi, W.C. Hung, I.V. Reva, O.A. Singur, V.V. Gostev, S.V. Sidorenko, O.V. Peryanova, A.B. Salmina, G.V. Reva, L.J. Teng, T. Yamamoto // **PLoS One.** - 2016. - № 11. - P. 1-5. (Scopus, Web of Science; ИФ=3,54; цит. 4)

7. Гостев, В.В. Антибиотикорезистентность метициллино-резистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации / В.В. Гостев, О.С. Калиногорская, Л.Н. Попенко, Т.В. Черненькая, З.С. Наumenko, Т.М. Ворошилова, Ю.А. Захарова, **О.Е. Хохлова**, А.Н. Круглов, М.Г. Ершова, И.В. Молчанова, С.В. Сидоренко // **Антибиот. Химиотер.** - 2015. – Т. 60. - № 1-2. - С. 3-9. (Scopus, ИФ=0,415; цит. 2)

8. **Khokhlova, O.E.** Healthcare- and Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Fatal Pneumonia with Pediatric Deaths in Krasnoyarsk, Siberian Russia: Unique MRSA Multiple Virulence Factors, Genome, and Stepwise Evolution / **O.E. Khokhlova**, W.C. Hung, T.W. Wan, Y. Iwao, T. Takano, W. Higuchi, S.V. Yachenko, O.V. Teplyakova, V.V. Kamshilova, Y.V. Kotlovsky, A. Nishiyama, I.V. Reva, S.V. Sidorenko, O.V. Peryanova, G.V. Reva, L.J. Teng, A.B. Salmina, T. Yamamoto // **PLoS One.** - 2015. - № 1. - P. 1-30. (Scopus, Web of Science; ИФ=3,54; цит. 19)

9. Гостев, В.В. Оценка чувствительности MRSA к оксациллину, цефокситину, ванкомицину и даптомицину / В.В. Гостев, Л.Н. Попенко, Т.В. Черненькая, З.С. Наumenko, Т.М. Ворошилова, Ю.А. Захарова, **О.Е. Хохлова**, А.Н. Круглов, М.Г. Ершова, С.Н. Ангелова, Е.Д. Полетаева, И.В. Молчанова, С.В. Сидоренко // **Антибиот. Химиотер.** - 2013. – Т. 58. № 9-10. - С. 13-20. (Scopus, ИФ=0,415)

10. **Khokhlova, O.E.** Elderly infection in the community due to ST5/SCCmecII methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (the New York/Japan clone)) in Japan: Pantone-Valentine leukocidin-negative necrotizing pneumonia / **O.E.**

Khokhlova, Y. Tomita, W.C. Hung, T. Takano, Y. Iwao, W. Higuchi, A. Nishiyama, I. Reva, T. Yamamoto // **J. Microbiol. Immunol. Inf.** - 2015. – Vol. 48. - P. 335-339. (Scopus, Web of Science; ИФ=2,955; цит. 8)

11. Isobe, H. Recurrence of pelvic abscess from Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired ST30 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / H. Isobe, D. Miyasaka, T. Ito, T. Takano, A. Nishiyama, Y. Iwao, **O.E. Khokhlova**, T. Okubo, N. Endo, T. Yamamoto // **Pediatr. Intern.** - 2013. – Vol. 55. - P. 120-123. (Scopus, Web of Science; ИФ=0,86; цит. 1)

12. Hung, W. Comparative genomics of community-acquired ST59 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan: novel mobile resistance structures with IS1216V / W. Hung, T. Takano, W. Higuchi, Y. Iwao, **O.E. Khokhlova**, L. Teng, T. Yamamoto // **PLoS One**. – 2012. – Vol. 7. - P. 1-11. (Scopus, Web of Science; ИФ=4,82; цит. 16)

13. Ивао, Я. Выявление нового варианта ST239 MRSA – продуцента токсина синдрома токсического шока у ВИЧ-инфицированных пациентов, больных пневмонией / Я. Ивао, **О.Е. Хохлова**, Т. Такано, О.В. Перьянова, А.Б. Салмина, Т. Ямамото, С.В. Яценко, Л.А. Рузаева // **Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.** – 2011. - Т. 13. - № 4. - С. 346-352. (ВАК, РИНЦ; ИФ=1,329)

14. Iwao, Y. Fatal pneumonia in HIV-infected patients from a novel ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the toxic shock syndrome toxin-1 gene in Krasnoyarsk, Siberian Russia / Y. Iwao, **O.E. Khokhlova**, T. Takano, H. Isobe, O.V. Peryanova, A.B. Salmina, T. Yamamoto // **Japan.J. Inf. Dis.** - 2012. – Vol. 65. - P. 184-186. (Scopus, Web of Science; ИФ=2,11; цит. 4)

15. **Хохлова, О.Е.** Выявление венгерского пандемического клона MRSA в России / **О.Е. Хохлова**, Ч.Х. Вей, В. Хигучи, Т. Такано, О.В. Перьянова, А.Б. Салмина, Т. Ямамото // **Клин. Микроб. Антимикроб. Химиотер.** - 2011.- Т. 13 - № 2. - С. 188-195. (ВАК, РИНЦ; ИФ=1,329)

16. Пат RU №2445626 Способ определения функциональной способности фагоцитирующих клеток / О.В. Теплякова, Ю.С. Винник, А.А. Савченко, О.А. Коленчукова, Н.И. Цедрик, О.В. Перьянова, **О.Е. Хохлова**, М.Ю. Юрьева. Заявл. 28.02.2011; опубл. 20.03.2012, Бюлл. № 8.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы без замечаний от: (1) д-ра мед. наук, профессора **Мавзютова Айрата Радиковича**, заведующего кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии

Башкирского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Уфа; (2) д-ра мед. наук, доцента **Левановой Людмилы Александровны**, заведующей кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Кемерово; (3) д-ра мед. наук, профессора **Рудакова Николая Викторовича**, директора Омского научно-исследовательского института природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, г. Омск; (4) д-ра мед. наук, профессора **Поздеева Оскара Кимовича**, заведующего кафедрой микробиологии Казанской государственной медицинской академии - филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, г. Казань; (5) д-ра мед. наук, профессора **Злобина Владимира Игоревича**, заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Иркутского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Иркутск; (6) д-ра мед. наук, профессора **Исаевой Гузели Шавхатовны**, директора Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, г. Казань; (7) д-ра мед. наук **Таран Татьяны Викторовны**, заведующей лабораторией подготовки специалистов Ставропольского противочумного института Роспотребнадзора, г. Ставрополь; (8) д-ра мед. наук, профессора **Примака Татьяны Дмитриевны**, заведующей кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Читинской государственной медицинской академии Минздрава РФ, г. Чита; (9) д-ра биол. наук, профессора **Кратасюк Валентины Александровны**, заведующей кафедрой биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета Минобрнауки РФ, г. Красноярск.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что:

доктор медицинских наук **Припутневич Татьяна Валерьевна** является высококомпетентным специалистом в сфере клинической микробиологии, молекулярной бактериологии, изучения генетического полиморфизма и механизмов резистентности госпитальных штаммов и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей докторской диссертации

Хохловой О.Е. (**Рос. Вестн. Перинат. Пед.** – 2014. – № 1. – С. 51-56; **Клин. Микроб. Антимикроб. Тер.** – 2015. – № 4. – С. 318-327; **Акуш. Гинекол.** – 2016. – № 3. – С. 111-115; 2016. - № 12. – С. 114-120; **Мол. Генет. Микроб. Вирусол.** – 2016. – № 1. – С. 18-25; **Генетика.** – 2016. – № 9 – С. 1097-1102; **Inft. Gen. Evol.** – 2016. – V. 39. – С. 99-105; **Вестн. Рос. Гос. Мед. Универ.** – 2017. - № 1. - С. 26-33; **Бюлл. Эксп. Биол. Мед.** – 2017. - № 6. – С. 784-787; **Europ. J. Path.** - 2017. - № S1. - С. 97);

доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ **Афанасьев Станислав Степанович** является признанным специалистом в области медицинской микробиологии, в том числе в сфере изучения микроценозов человека, генетических особенностей стафилококков и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей докторской диссертации Хохловой О.Е. (**Иммунопат. Аллергол. Инфектол.** – 2014. – № 4. – С. 61–69; **Усп. Мед. Микол.** - 2015. – Т. 14. – С. 199-201; **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии** - 2015. – № 2. – С. 17-24; **Bacteriophage.** - 2016. - V. 6. - № 4. -Р. e1251379; **Урал. Науч. Вестн.** - 2016. -Т. 6. - № 1. - С. 126-127; 2016. -Т. 6. - № 1. - С. 120-121; **Мед. Алф.** - 2016.- Т. 3. - № 19(282). - С. 49-50; **Астрах. Мед. Жур.** - 2018. - Т. 13. - 2. - С. 17-31);

доктор медицинских наук **Краева Людмила Александровна** является высококвалифицированным специалистом в области изучения роли микроорганизмов в развитии инфекционных заболеваний, использования молекулярно-генетических методов исследования, имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей докторской диссертации Хохловой О.Е. (**Сарат. Науч.-Мед. Жур.** - 2014. - Т. 10. - № 2. - С. 276-280; **Клин. Лаб. Диагн.** - 2015. - Т. 60. - № 11. - С. 58-61; **Инфекц. Бол.** - 2015. - Т. 13. - № 1. - С. 71-74; **Инф. Иммуно.** - 2016. - Т. 6. - № 3. - С. 51; 2018. - Т. 8. - № 1. - С. 61-70; **Нац. Приор. Рос.** - 2016. - № 4 (22). - С. 89-92; **Гастр. СПб.** - 2017. - № 1. - С. 119-119b; 2017. - № 1. - С. 78-79; **Adv. Intel. Syst. Comp.** - 2018. - Т. 658. - С. 198-206).

Назначение ведущей организации обосновано широкой известностью ее достижений в области изучения генетических особенностей микроорганизмов, в исследовании вопросов эпидемиологии, этиологии, профилактики и терапии инфекционных заболеваний, а также наличием публикаций в сфере исследований, соответствующей докторской диссертации Хохловой О.Е. (**Вестн. Сев.-Зап. Гос. Мед. Универ. им. И.И. Мечникова. - 2014. - Т. 6. № 2. - С. 19-22; Мед. Альм. -2014. -№ 4 (34). - С. 27-30; Мед. Акад. Жур. - 2014. -Т. 14. № 4. - С. 79-83; Мед. Кузб. - 2015. - Т. 14. № 4. - С. 26-29; Мед. Альм. -2015. - № 5 (40). - С. 96-99; Int. J. Antim. Ag. - 2015. - V. 45. № 5. - P. 525-528; Антибиот. Химиотер. - 2016. - Т. 61. № 11-12. - С. 28-38; Gen. Announ. -2017. - Т. 5. № 10. - С. e01764-16; Эпид. Инф. Бол. Акт. Вопр. - 2017. - № 2. - С. 4-9; Проф. Клин. Мед. - 2017. - № 4 (65). - С. 20-24; 2017. - № 3 (64). - С. 28-33; Проб. Мед. Микр. - 2017. - Т. 19. № 2. - С. 55-56; Перм. Мед. Журн. -2017. - Т. 34. № 4. - С. 54-59).**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны варианты мультиплексной ПЦР и ПЦР для быстрого скрининга генетических вариантов MRSA, наиболее распространенных в г. Красноярске и Красноярском крае, а также и на территории РФ, основанные на выявлении установленных молекулярных мишеней;

предложены оригинальные гипотезы об эпидемиологическом благополучии в Красноярском крае в 2010-2016 гг. по стафилококковым инфекциям (уровень носительства MRSA среди практически здоровых жителей составил 0,3 %), в то время как у госпитализированных пациентов уровень выявления MRSA при разных нозологических формах (инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелит, пневмония, сепсис, инфекционные осложнения у онкологических больных) составил до 62,2 %; о клональной структуре популяции MRSA на территории г. Красноярска и Красноярского края, представленной двумя доминирующими линиями (ST239 и ST8, относящимися

к интернациональным генетическим линиям), а также двумя минорными линиями ST30 и ST12;

доказано, что, наряду со штаммами, относящимися к классическому варианту глобальной линии MRSA ST239, на территории г. Красноярска и Красноярского края распространены уникальные варианты ST239_{Kras} и ST8_{Kras}; особенности в структуре геномов которых свидетельствуют об активной микроэволюции патогенов в направлении повышения вирулентности и антибиотикорезистентности;

введены новые понятия о том, что распространенные на территории г. Красноярска и Красноярского края штаммы *S. aureus* генетической линии ST239 относятся к госпитальным (*hospital acquired*) HA-MRSA клонам, а штаммы генетической линии ST8 – как к внебольничным (*community acquired*) CA-MRSA, так и к госпитальным HA-MRSA клонам, характеризуются не только высоким уровнем вирулентности и антибиотикорезистентности, но и высоким (10^{-4} - 10^{-8}) уровнем частоты передачи генов антибиотикорезистентности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана научно обоснованная целесообразность мониторинга распространения MRSA среди практически здоровой популяции людей и среди больных с разными нозологическими формами стафилококковых инфекций;

применительно к проблематике диссертации теоретически обоснована необходимость определения клональной принадлежности, профиля генов, кодирующих факторы патогенности и антибиотикорезистентности изолятов MRSA, циркулирующих в локальных условиях, в масштабах страны и мира;

изложены сведения об установлении роли молекулярно-генетических особенностей штаммов MRSA (для ST239 MRSA – *tst*, *sea*, *seq*, *sek*, *cna* и др. адгезины, *psma*, *hld*, *hla*, *hlg*, *hly*, *ssl*, IEC; для ST8 MRSA – *sea*, *psma*, *hld*, *hla*, *hlg*, *hly*, *ssl*, MbIN, IEC, адгезины) в развитии инфекционных заболеваний различного генеза; представленный в работе экспериментально-практический материал послужил теоретической основой для совершенствования доступных

методик определения клональной принадлежности штаммов MRSA, основанных на выявлении в мультиплексной ПЦР генов, характерных для ST239 MRSA (*sea*, *seq*, *cna*, *mecA*, *nuc*) и наличие большой геномной инверсии MbIN, характерной для ST8 MRSA в ПЦР;

раскрыты данные о молекулярных особенностях изолятов MRSA (особенности структуры генома, профиль факторов вирулентности, наличие множества IS элементов, большой геномной инверсии MbIN, механизмы и частота передачи генов резистентности), что может служить теоретической основой для совершенствования профилактики, лечения инфекций, вызванных MRSA; данные об уровне экспрессии генов вирулентности и регуляторных генов штаммов MRSA, выделенных от госпитализированных пациентов и здоровых носителей;

изучены данные о структуре геномов изолятов MRSA, принадлежащих к глобальным линиям: ST8 (внебольничный изолят, выделенный от больного, госпитализированного в стационар г. Красноярска) и ST239 (госпитальный изолят, выделенный от больного, госпитализированного в стационар г. Красноярска), что может служить теоретической основой для исследования эволюции MRSA;

проведена модернизация генетических методов определения клональной принадлежности штаммов MRSA к вариантам ST239 и ST8, являющихся наиболее распространенными на территории г. Красноярска, Красноярского края, РФ, заключающаяся в использовании М-ПЦР и ПЦР, нацеленных на выявление характерных для ST239 генов и характерной для ST8 большой геномной инверсии MbIN.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены рекомендации по выбору антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии, а также для совершенствования мер профилактики инфекций, вызванных MRSA, основанные на сведениях о микрофлоре гнойно-воспалительных заболеваний,

антибиотикорезистентности и роли MRSA, которые используются в клинической практике Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (**Акт внедрения от 16.03.2018 г.**); Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича» (**Акт внедрения от 16.03.2018 г.**); Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» (**Акт внедрения от 22.01.2018 г.**) – региональный уровень внедрения;

современные генетические решения по оптимизации определения клональной принадлежности штаммов MRSA, а именно М-ПЦР и ПЦР для детекции штаммов ST239 и ST8, распространенных на территории г. Красноярска и Красноярского края, РФ более доступные по сравнению с методами генотипирования, используемые в клинической практике и применяются в дифференциации штаммов MRSA в Российско-Японском центре микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (**Акт внедрения от 22.04.2019 г.**); Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница» (**Акт внедрения от 25.04.2019 г.**); Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» России (**Акт внедрения от 06.05.2019 г.**); Научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (**Акт внедрения от 13.05.2019 г.**) – региональный и федеральный уровни внедрения;

рекомендации о необходимости определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) ванкомицина в рутинной практике (в частности, с

помощью метода Е-теста), основанные на выявлении среди циркулирующих на территории г. Красноярска и Красноярского края штаммов MRSA 10,4 % штаммов, относящихся к категории *S. aureus* с промежуточным уровнем устойчивости к ванкомицину (VISA) и к их предшественникам гетеро-VISA (hVISA), которые используются в клинической практике Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (**Акт внедрения от 25.04.2019 г.**); Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (**Акт внедрения от 26.04.2019 г.**) – региональный уровень внедрения;

уникальная коллекция штаммов нозокомиальных и внебольничных MRSA, в том числе штаммов, которые могут быть использованы как контрольные на международном уровне, для отслеживания микроэволюции глобальных линий MRSA, распространенных во всем мире; полные последовательности геномов депонированы в базу данных GeneBank: MRSA OC3 (**код доступа GenBank BBKC01000001-BBKC01000144**); MRSA OC8 (**код доступа GenBank AP017377**) – международный уровень внедрения;

определена область использования полученных данных о распространенности MRSA, их молекулярно-генетических особенностях и механизмах антибиотикорезистентности для прогноза эволюции резистентности MRSA, циркулирующих на территории г. Красноярска, Красноярского края и Российской Федерации, а также при разработке противоэпидемических мероприятий;

создан способ определения функциональной способности фагоцитирующих клеток на основе хемилюминесцентного анализа, индуцированного взвесью клинического штамма OC3 MRSA, относящегося к генетическому варианту ST239_{Kras} (**Пат. РФ № 2445626** 20.03.2012, **Акт использования изобретения** от 19.09.2017 г.);

представлены рекомендации по использованию результатов исследования в программе обучения студентов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям 31.05.01 – лечебное дело, 31.05.02 – педиатрия, 31.05.03 – стоматология, 33.05.01 – фармация, 30.05.03 – медицинская кибернетика, а также при проведении научных семинаров для усовершенствования подготовки врачей и бактериологов (**Акт внедрения от 07.02.2014 г.**)

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

степень достоверности результатов исследований подтверждается использованием современных валидированных методов исследования, аттестованного оборудования, метрологически поверенных контрольно-измерительных приборов; статистических методов обработки данных;

идея диссертационного исследования базируется на анализе имеющихся в литературе данных по вопросам носительства *S. aureus*, включая MRSA, роли данного микроорганизма в развитии различных инфекционных заболеваний, диагностики, лечения и профилактики инфекций, вызванных MRSA, определения клональной принадлежности MRSA, изучении молекулярно-генетических особенностей MRSA, изучении структуры генома микроорганизмов, вопросам эволюции MRSA;

установлено совпадение полученных автором результатов с опубликованными ранее в научной литературе данными других авторов – в части распространенности носительства *S. aureus* среди практически здоровых лиц, частоты встречаемости *S. aureus* и MRSA при различных инфекционных заболеваниях;

использованы современные методы получения и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в:

персональном участии в определении темы диссертационного исследования, планировании и выполнении научных исследований, формулировке цели и задач, создании и обосновании дизайна исследования, написании аналитического обзора литературы, проведении экспериментальной части работы по изучению молекулярно-генетических особенностей изолятов MRSA, выделенных от здоровых лиц и госпитализированных пациентов с инфекционными заболеваниями различного генеза, автор принимал непосредственное участие в анализе и систематизации полученных результатов, создании и представлении публикаций к печати по основным результатам работы, создании и подаче заявок на получение грантов, государственного задания финансирования для проведения запланированных работ.

На заседании 17.05.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Хохловой Ольге Евгеньевне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 9 докторов наук по специальности 03.02.03 – микробиология, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 15 против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета Шепелин Анатолий Прокопьевич

Ученый секретарь
диссертационного совета Фурсова Надежда Константиновна

Дата оформления Заключения – 17.05.2019 г.

Печать организации, на базе которой создан диссертационный совет.

