

## ОТЗЫВ

официального оппонента

Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора  
Афанасьева Станислава Степановича на диссертационную работу  
Хохловой Ольги Евгеньевны на тему «Молекулярно-генетические  
особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роль в развитии  
инфекционных заболеваний различного генеза»,  
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 03.02.03 - «Микробиология»

### **Актуальность избранной темы диссертации.**

Инфекции, вызванные метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (MRSA) являются крайне актуальными, удельный вес которых в ряде стационаров Российской Федерации достигает 30-70 %. MRSA является ведущим возбудителем госпитальных инфекций во всем мире, доля которых достигает 50-60 %. Это приводит к низкой эффективности антимикробных препаратов и ухудшению качества оказания медицинской помощи. MRSA вызывают широкий спектр заболеваний: от легкой и средней степени тяжести инфекций кожи и мягких тканей до угрожающих жизни пневмонии, эмпиемы, инфекций мочевыводящих путей, сепсиса, синдрома токсического шока. В ряде европейских стран на долю MRSA - приходится более 25 % от всех инфекций кровотока. Осложнения, вызванные MRSA, приводят как к увеличению сроков госпитализации и показателей летальности, так и к значительным экономическим потерям. Риск летального исхода возрастает почти в три раза среди пациентов, у которых бактериемия обусловлена MRSA, по сравнению с пациентами, инфицированными метициллин-чувствительными штаммами *S. aureus*. Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения, в сочетании с широким распространением микроорганизмов с множественной

лекарственной устойчивостью, определяет необходимость непрерывного совершенствования эпидемиологического надзора и контроля.

Выявление роли MRSA в развитии инфекционных заболеваний и их молекулярно-генетических особенностей, а также разработка доступных методов выявления клонов MRSA, имеет важное научно-практическое и социальное значение. На основании вышеизложенного, диссертационная работа Хохловой О.Е., направленная на изучение молекулярно-генетических особенностей нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роли в развитии инфекционных заболеваний различного генеза, весьма своевременна и актуальна.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций,**

сформулированных в диссертации, подтверждена тем, что диссертантом проведена полная и объективная оценка распространенности MRSA и их молекулярно-генетических особенностей в РФ и за рубежом, а также методов изучения молекулярно-генетических особенностей MRSA, сформулированы цели и задачи исследований и получены важные для науки и практики результаты.

**Научная новизна и практическая значимость**

полученных автором результатов заключаются в расширении и углублении знаний о роли MRSA в развитии инфекционных заболеваний и их молекулярно-генетических особенностях. Научная новизна и приоритет разработок автора подтверждены публикацией полученных данных в ведущих российских и зарубежных научных журналах и одним патентом на изобретение.

**Теоретическое значение** диссертационной работы состоит в научном обосновании целесообразности постоянного мониторинга распространения

MRSA; определении клональной принадлежности штаммов; установлении роли молекулярно-генетических особенностей штаммов MRSA в развитии инфекционных заболеваний различного генеза.

### **Практическая значимость**

работы несомненна, полученные автором данные используются в клинической практике при выборе антимикробных препаратов для эмпирической терапии и при проведении этиотропной терапии, а также для совершенствования мер профилактики инфекций, вызванных MRSA. Полученные данные являются теоретической основой для совершенствования доступных методов выявления клональной принадлежности штаммов MRSA; профилактики, лечения инфекций, вызванных MRSA; исследования эволюции MRSA.

В целом, научные положения, выводы и рекомендации вытекают из результатов собственных исследований, их достоверность не вызывает сомнений. Текст автореферата адекватно передает содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа Хохловой О.Е. выполнена в рамках запланированной НИР ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, поддержана различными грантами и Государственными заданиями; изложена на 415 страницах компьютерного текста, включает обзор литературы, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы и список литературы, состоящий из 543 источников, 474 из которых зарубежные.

В обзоре литературы (глава 1), изложенном на 58 страницах, дана характеристика современного состояния проблемы инфекционных заболеваний, вызванных MRSA в РФ и мире; особенностей распространения различных генетических вариантов MRSA в РФ и мире, а также

охарактеризованы вирулентность, антибиотикорезистентность, структура генома и методы изучения молекулярно-генетических особенностей MRSA.

**Основная часть собственных исследований** (главы 2-7), изложена на 250 страницах текста диссертации и посвящена описанию материалов, методов и результатов исследований, которые представлены в 44 таблицах и 58 рисунках. Анализ этого раздела показывает, что диссертант Хохлова О.Е. хорошо владеет арсеналом современных бактериологических, молекулярно-генетических, серологических, биоинформационных методов, направленных на изучение молекулярно-генетических особенностей MRSA и их роли в развитии инфекционных заболеваний, а также совершенствование технологий генотипирования штаммов MRSA. Полученные данные обработаны статистическими методами, при этом использованы программы Microsoft «Excel» 2007, WHOnet 5.6, Statistica 10 (StatSoft, США), а также и пакет программ для анализа результатов изучения молекулярно-генетических особенностей штаммов MRSA.

Результаты, представленные в разделе «Собственные исследования», свидетельствуют о высоком профессиональном уровне исследователя. Автором изучены уровень носительства *S. aureus*, включая MRSA, и их роль в развитии гнойно-воспалительных заболеваний разного генеза. Генотипированы штаммы MRSA, исследованы их профили вирулентности, антибиотикорезистентности, а также уровни продукции различных факторов вирулентности и генетические механизмы антибиотикорезистентности. Изучена структура геномов двух штаммов, представителей основных генетических линий, распространенных в г. Красноярске и Красноярском крае. Разработаны и оптимизированы методы ПЦР, позволяющие определить принадлежность штаммов MRSA к основным генетическим линиям, распространенным в г. Красноярске и Красноярском крае.

Основные результаты диссертационной работы прошли апробацию на 23 российских и международных конференциях в виде устных и стендовых докладов, отражены в 59 опубликованных работах, в том числе – в 23 статьях в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий».

Принципиальных замечаний по работе нет. Оценивая в целом диссертационную работу О.Е. Хохловой положительно, как высокопрофессиональное научное исследование, демонстрирующее разностороннюю подготовку автора, в качестве пожеланий рекомендуем обратить внимание, что в материалах диссертации отсутствует раздел «Приложения» с копиями патента, разработанной документации и др., наличие которых подтвердило бы достоверность полученных диссертантом результатов.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ольги Евгеньевны Хохловой «Молекулярно-генетические особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роль в развитии инфекционных заболеваний различного генеза» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследований, в которой решена важная научная проблема, имеющая важное социально-экономическое и практическое значение, связанная с оценкой роли MRSA в развитии инфекционных заболеваний.

Учитывая актуальность проблемы, научную и практическую значимость полученных результатов, научно-методическую зрелость диссертанта, считаю, что представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 29.09.2013 г., в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г. и № 1024 от 28.08.2017 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Ольга Евгеньевна Хохлова заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 - «Микробиология».

Официальный оппонент:

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник  
ФБУН «Московский научно-  
исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского»  
Роспотребнадзора



С.С.Афанасьев

Подпись С.С. Афанасьева заверяю.

Начальник отдела кадров  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского  
Роспотребнадзора



Т.М. Лазунина

Федеральное бюджетное учреждение  
науки «Московский научно-исследовательский  
институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора  
г. Москва, Северный административный округ,  
125212, улица адмирала Макарова, д.10.  
Телефон: +7 (495) 452-1816  
Факс (495) 452-1830  
Email: info@gabrich.com