

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

комиссии диссертационного совета Д 350.002.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора Российской Федерации по докторской диссертации **Хохловой Ольги Евгеньевны** на тему: «Молекулярно-генетические особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роль в развитии инфекционных заболеваний различного генеза», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Соответствие специальности, по которой совету предоставлено право защиты.

Диссертация Хохловой Ольги Евгеньевны выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием широкого спектра методов исследований: бактериологических, молекулярно-генетических, серологических, биоинформационных и методов статистической обработки результатов. Комиссия считает, что исследования по определению клональной принадлежности штаммов MRSA; установлению роли молекулярно-генетических особенностей штаммов MRSA в развитии инфекционных заболеваний различного генеза, представленные в данной диссертационной работе, имеют важное значение для фундаментальной науки в плане эволюции MRSA и их вирулентности и антибиотикорезистентности, а также в направлении совершенствования существующих методов определения клональной принадлежности штаммов MRSA, для оптимизации профилактики и лечения инфекций, вызванных MRSA.

Члены комиссии считают, что диссертация Хохловой Ольги Евгеньевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям, и рекомендуется к защите по специальности 03.02.03 – микробиология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором.

По теме диссертации опубликовано 59 печатных работ, 23 из которых представлены в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК; получен один патент.

Присвоения авторства чужого научного труда (плагиата), результатом которого может быть нарушение авторско-правового и патентного законодательства, в данной диссертации не обнаружено.

Диссертационная работа изложена на 415 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: содержание, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список используемых

сокращений, список цитируемой литературы. Список литературы включает 543 источника, в том числе 69 - отечественных и 474 – зарубежных авторов.

Значимость материалов диссертации для науки и практики.

Актуальность

На сегодняшний день актуальны инфекции, вызванные штаммами MRSA. Инфекции, вызванные MRSA, варьируют от неинвазивных заболеваний, таких как инфекции кожи и мягких тканей, до тяжелых состояний, таких как остеомиелит, эндокардит и сепсис. В США количество инфекций, вызванных MRSA, составляет в среднем 80 тыс. случаев в год, со смертностью примерно 11 тыс. случаев, общие затраты на лечение MRSA-инфекций на порядок выше. В мире распространены штаммы HA-MRSA, связанные с оказанием медицинской помощи, штаммы CA-MRSA, являющиеся амбулаторными, и штаммы LA-MRSA, связанные с животноводством. При этом MRSA принадлежат к определенным клональным линиям. Штаммы MRSA, распространенные в разных странах, могут совпадать или не совпадать по профилям вирулентности и антибиотикорезистентности. Поэтому необходимо регулярно проводить мониторинг распространения генетических вариантов, спектра генов вирулентности и механизмов резистентности штаммов MRSA. Необходимо изучать структуру генома штаммов MRSA в целях определения особенностей и взаимосвязи с тяжестью патологических процессов, вызываемых MRSA, а также прогноза эволюции штаммов. Разработка доступных методов типирования, применимых в ПЦР-лаборатории и направленных на выявление наиболее часто встречающихся генетических вариантов MRSA, необходима для современного здравоохранения.

Научная новизна

Автором оценена значимость *S. aureus*, включая MRSA, в развитии инфекционных заболеваний разной нозологии. Хохловой О.Е. изучена микрофлора и ее антибиотикорезистентность, а также роль этого вида бактерий в развитии инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), остеомиелита, пневмонии, сепсиса, инфекционных осложнений у онкологических больных. Автором охарактеризована клональная структура штаммов MRSA, выделенных от пациентов с различными нозологиями, и от практически здоровых жителей г. Красноярска, Красноярского края, выявлена их связь с российскими и глобальными клонами MRSA; оценена эпидемическая значимость выделенных штаммов для территории г. Красноярска и Красноярского края, Российской Федерации и мира. Хохловой О.Е. получены сведения о генетическом профиле вирулентности и механизмах антибиотикорезистентности штаммов MRSA, выделенных от госпитализированных пациентов и здоровых носителей г. Красноярска и Красноярского края. Хохловой О.Е.

установлена частота горизонтального переноса мобильных генетических элементов, детерминирующих резистентность к антимикробным химиопрепаратам. Получены данные об уровне экспрессии генов вирулентности и регуляторных генов штаммов MRSA, выделенных от госпитализированных пациентов и здоровых носителей г. Красноярска и Красноярского края.

Автором получены данные о полной структуре генома двух штаммов MRSA: внебольничного представителя линии ST8, выделенного от больного, госпитализированного в стационар г. Красноярска; и госпитального представителя линии ST239, выделенного от больного, госпитализированного в стационар г. Красноярска; установлены особенности структуры геномов данных штаммов и их взаимосвязь с эволюцией MRSA и их вирулентностью, и антибиотикорезистентностью.

Хохловой О.Е. определены маркеры и разработаны варианты мультиплексной ПЦР и ПЦР для быстрого скрининга генетических вариантов MRSA, наиболее распространенных в г. Красноярске и Красноярском крае, а также на территории РФ.

Практическая значимость

Диссертационная работа Хохловой О.Е. имеет выраженное прикладное значение и направлена на разработку современных генетических решений по оптимизации существующих методов определения клональной принадлежности штаммов MRSA, распространенных на территории г. Красноярска, Красноярского края; автором разработан и предложен вариант М-ПЦР для детекции принадлежности штаммов к варианту ST239 и вариант ПЦР - для детекции принадлежности к варианту ST8.

Соискателем создана уникальная коллекция штаммов нозокомиальных и внебольничных MRSA, в том числе штаммов, которые могут быть использованы как контрольные на международном уровне. Хохловой О.Е. получена научная информация о структуре геномов штаммов MRSA - представителей двух распространенных клональных линий, которая позволяет отслеживать эволюцию глобальных линий MRSA, распространенных во всем мире.

Полученные Хохловой О.Е. научные данные о выявлении 10,4 % штаммов MRSA, относящихся к категориям «vancomycin-intermediate» *Staphylococcus aureus* (VISA) и «heterogenous VISA» (hVISA), что свидетельствует о необходимости определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) к ванкомицину в рутинной практике, в частности, с помощью метода E-теста.

Проведенные научные исследования Хохловой О.Е. явились важным основанием для оптимизации профилактики и лечения инфекций, вызванных MRSA. Полученные Хохловой О.Е. данные о микрофлоре гнойно-воспалительных заболеваний,

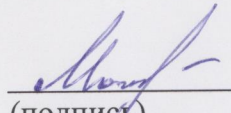
антибиотикорезистентности и роли MRSA используются в клинической практике КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича»; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» при выборе антимикробных препаратов для эмпирической терапии и при проведении этиотропной терапии, а также для совершенствования мер профилактики инфекций, вызванных MRSA.

Полученные Хохловой О.Е. данные о распространенности MRSA, их молекулярно-генетических особенностях и механизмах антибиотикорезистентности используются для прогноза эволюции резистентности MRSA, циркулирующих на территории г. Красноярска, Красноярского края, РФ, а также в разработке противоэпидемических мероприятий.

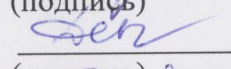
На основании анализа поступившей работы, комиссия пришла к заключению о возможности защиты докторской диссертации Хохловой Ольги Евгеньевны по теме «Молекулярно-генетические особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роль в развитии инфекционных заболеваний различного генеза» в диссертационном совете Д 350.002.01 при ФБУН ГНЦ ПМБ.

Члены комиссии диссертационного совета

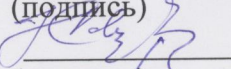
доктор мед. наук Мокриевич Александр Николаевич


(подпись)

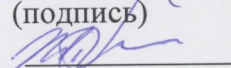
доктор мед. наук Дентовская Светлана Владимировна


(подпись)


доктор вет. наук, проф. Светоч Эдуард Арсеньевич


(подпись)


канд. мед. наук Абаев Игорь Валентинович


(подпись)

Председатель диссертационного совета
Д 350.002.01 академик РАН, доктор мед. наук профессор

 Дятлов И.А.

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 350.002.01, канд. биол. наук

 Фурсова Н.К.

