

ОТЗЫВ

**официального рецензента на диссертационную работу
Лавриненко Алены Владимировны на тему «Устойчивость к антибиотикам и клональная структура клинических изолятов
Acinetobacter baumannii», представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности «6D110100 – Медицина»**

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Соответствует</p> <p>Диссертационная работа выполнена в рамках инициативной работы. Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению - "Наука о жизни и здоровье".</p>
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	Учитывая, что из-за увеличения смертности от инфекций, обусловленных <i>A. baumannii</i> , а также ограниченных вариантов антибактериальной терапии в 2017 году ВОЗ отнесла устойчивые к карбапенемам <i>A. baumannii</i> (carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> – CRAB) к высокоприоритетной цели для исследования и разработки новых антибиотиков. Американским обществом инфекционистов (Infectious Diseases Society of America – IDSA) <i>A. baumannii</i> классифицирован как проблемный патоген, вышеописанное подчеркивает важность исследованию Результаты исследования дополняют общую картину данными по эпидемиологии <i>A. baumannii</i> в мире. В работе представлены локальные данные по эпидемиологии в Центральном Казахстане клинических изолятов <i>A.</i>

			<i>baumannii</i> , продуцентов карбапенемаз blaOXA-23 и blaOXA-58. Важность темы исследования раскрыта.
3.	Принцип самостоятельности и	Уровень самостоятельности: 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Опираясь на работу, подробное описание главы - материалов и методов, можно заключить, что диссертант принимал во всех экспериментах участие, а также первое авторство в статье с квартилем Q1 в рецензируемом журнале, говорит, о высоком самостоятельном уровне диссертанта.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Нозокомиальные (госпитальные) инфекции (НИ) представляют собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Частота развития НИ колеблется в довольно широких пределах и зависит от региона, профиля стационара, противоэпидемических мероприятий. По данным ВОЗ, НИ развиваются примерно у 8,7% госпитализированных пациентов, т. е. около 1,4 млн человек в мире страдают от инфекций, приобретенных в лечебных учреждениях. Современные госпитальные штаммы <i>A. baumannii</i> характеризуются наличием карбапенемаз: blaOXA-23, blaOXA-24/40, blaOXA-58, что является проблемной при терапии АМП. Диссертант в работе приводит литературные данные, что ряд исследований, проведенных в соседних странах, демонстрирует угрозу широкого распространения подобных штаммов на территории Республики Казахстан (РК) и Центрально-Азиатского региона.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Содержание диссертационной работы полностью отражает тему «Устойчивость к антибиотикам и клональная структура клинических изолятов <i>Acinetobacter baumannii</i> », то есть в литературном обзоре представлены: экология <i>A. baumannii</i> и его биологические свойства, факторы патогенности, вирулентности <i>A. baumannii</i> , механизмы устойчивости <i>A. baumannii</i> к антибиотикам представлены эксперименты по идентификации микроорганизмов, чувствительности к антибактериальным препаратам, идентификации карбапенемаз и по молекулярному

		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	генотипированию <i>A. baumannii</i> . Согласно теме диссертации сформулирована цель и поставлены соответствующие задачи.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Разделы диссертации полностью взаимосвязаны, каждый раздел детально описан и раскрыт.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u> ; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	Предложенные автором новые решения, принципы, методы аргументированы и всесторонне оценены по сравнению с известными решениями.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%)</u> ; 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Научные результаты и положения являются новыми на локальном уровне. Впервые представлены локальные данные по эпидемиологии в Центральном Казахстане клинических изолятов <i>A. baumannii</i> , продуцентов карбапенемаз blaOXA-23 и blaOXA-58. Впервые определены SNP-типы <i>A. baumannii</i> в Центральном Казахстане. Впервые получены данные о распространении и циркуляции в казахстанских стационарах международных клонов <i>A. baumannii</i> высокого эпидемического риска CG208(92)OXF/CG2PAS и CG231(109)OXF/CG1PAS. Впервые установлено, что распространение продуцентов blaOXA-58 связано исключительно с изолятами клонального комплекса CG184OX/CG218PAS.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%)</u> ; 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Выводы диссертации являются частично новыми, так как они отражают локальные эпидемиологические данные для Центрального Казахстана.
		5.3 Технические, технологические, экономические или	Используемые технические решения полностью

		<p>управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>обоснованными для осуществления поставленных целей и задач. В работе использованы стандартные протокола для проведения соответствующих экспериментов и процедур.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Выводы основаны на полученных результатах, которые подтверждены соответствующими статистическими методами.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>На защиту вынесено 6 положений:</p> <p>1) <i>A. baumannii</i> играет важную роль в этиологии НИ у госпитализированных пациентов. Инфекции, ассоциированные с <i>A. baumannii</i>, были диагностированы в 8,71% (n=378) случаев с 2011 по 2019 г. Из выделенных штаммов <i>A. baumannii</i> 60% были получены от пациентов ОРИТ, 25,93% – от пациентов хирургического профиля.</p> <p>Положение доказано; не является тривиальным; не является новым; скорее новым на локальном уровне для применения – средний; доказано в статье.</p> <p>2) В этиологической структуре нозокомиальных инфекций у госпитализированных пациентов присутствуют изоляты <i>A. baumannii</i>, устойчивые к аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам, с MDR- и XDR-профилями устойчивости</p> <p>Положение доказано; не является тривиальным; не является новым; уровень для применения – средниц; доказано в статье.</p> <p>3) Устойчивость госпитальных изолятов <i>A. baumannii</i>, выделенных в крупных многопрофильных стационарах Центрального Казахстана, к карбапенемам обусловлена продукцией карбапенемаз blaOXA-23 и blaOXA-58. Продуценты карбапенемаз имеют ассоциированную устойчивость к большинству не</p>

			<p>беталатактамных антибиотиков.</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым на локальном уровне; уровень для применения – средний доказано в статье.</i></p> <p>4) Наибольшее количество изолятов <i>A. baumannii</i> в исследовании отнесено к SNP-типу 8 и SNP-типу 16.</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – высокий; доказано в статье.</i></p> <p>5) Наблюдаемая в бактериальной популяции <i>A. baumannii</i> резистентность к карбапенемам связана с международными клонами высокого эпидемического риска CG208(92)OXF/CG2PAS и CG231(109)OXF/CG1PAS.</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; не является новым; уровень для применения – средний; доказано в статье.</i></p> <p>6) Распространение продуцентов blaOXA-58 связано исключительно с изолятами клонального комплекса CG184OX/CG218PAS</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; не является новым; уровень для применения – средний; доказано в статье.</i></p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) да; 2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Методология данного научного исследования построена на проверенных методологических принципах и подходах, которые позволяют достичь запланированных научных результатов.</p> <p>Результаты диссертационной работы получены с использованием стандартных методов, используемых в популяционной генетике и молекулярной биологии.</p>

		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) да; 2) нет	Выявленные взаимосвязи и закономерности, и основанные на них теоретические выводы доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями.
		8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Важные утверждения автора подтверждаются соответствующими ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.
		8.5 Использованные источники литературы достаточны /не достаточны для литературного обзора	В диссертационной работе литературный объем составляет 292 источника, что является достаточным.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет теоретическое значение, так как дополняет теоретические знания по молекулярно-генетическим аспектам вовлеченности антиоксидантной системы в развития ИБС и атеросклероза. Репликация ранее найденных ассоциаций в новых популяциях и исследование генов, связанных с родственными фенотипами, – один из источников заполнения пробелов в поиске наследственной компоненты многофакторных заболеваний
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет практическое значение, так как полученные данные о клональной структуре <i>A. baumannii</i> в Центральном Казахстане используются практическим здравоохранением в целях оценки, лечения и профилактики инфекций, вызванных данным патогеном. Полученные в результате исследования антибиотикорезистентные <i>A. baumannii</i> (MDR, XDR), депонированные в лаборатории Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» (НАО МУК), могут быть использованы в качестве референсных штаммов для дальнейших исследований антибиотикорезистентности в Республике Казахстан. Данные, полученные в рамках проспективного многоцентрового микробиологического исследования, используются в формировании национальной политики в рамках дорожной карты по сдерживанию

		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	антибиотикорезистентности на национальном уровне. Предложения для практики являются частично новыми, так как все новые данные являются локальными, полученные для Центрального Казахстана.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма высокое.

На основании вышеизложенного, предлагаю присудить Лавриненко Алене Владимировне степень доктора философии (PhD) или доктора по профилю.

Официальный рецензент:

**к.б.н., ассоциированный профессор
заведующая лабораторией
«Национальная научная лаборатория
биотехнологии коллективного пользования»
ТОО «Национального центра биотехнологии»**



Жолдыбаева Е.В.