

Отзыв официального рецензента

на диссертационную работу Амирбековой Жанны Туймебаевны на тему:
«Оценка распространенности устойчивости *C. trachomatis* к
фторхинолонам на основе изучения мутационного профиля генов-мишеней»,
представленной на соискание степени доктора PhD
по специальности: 6D110100 «Медицина»

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).

Диссертационная работа Амирбековой Жанны Туймебаевны посвящена актуальной проблеме изучения распространенности уровня устойчивости к фторхинолонам клинических изолятов *C. trachomatis* на основе анализа мутаций QRDR региона генов топоизомераз.

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) – это инфекции, распространяющиеся, главным образом, в результате сексуального поведения людей. На данный момент существует более 30 различных патогенов бактериальной, вирусной, грибковой, протозойной природы. ИППП относятся к социально-значимым и социально-обусловленным заболеваниям и представляют собой одну из важнейших проблем общественного здравоохранения. Их социальная значимость обусловлена тем фактом, что эти инфекции могут привести к снижению трудового и репродуктивного потенциала нации. Заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), входят в число 5 основных категорий заболеваний, в связи с которыми взрослые люди обращаются за профессиональной медицинской помощью. Эти инфекции могут привести не только к появлению острых клинических симптомов, но и переходу в хроническую форму с развитием серьезных последствий, таких как бесплодие, внематочная беременность, рак шейки матки и преждевременную смерть младенцев и взрослых.

Ситуация осложняется тем, что некоторые ИППП относятся к неизлечимым или трудноизлечимым. В то же время те патогены, которые ранее поддавались лечению, в настоящее время приобретают устойчивость к антибиотикам, что, в свою очередь, приводит к хронизации инфекционного процесса с сопутствующими последствиями для пациента.

Таким образом, исходя из всего вышеизложенного, можно заключить, что актуальность диссертационной работы Ж.Т. Амирбековой «Оценка распространенности устойчивости *C. trachomatis* к фторхинолонам на основе изучения мутационного профиля генов-мишеней» не вызывает сомнений.

Диссертационная работа выполнялась в рамках международного сотрудничества между Карагандинским государственным медицинским университетом (Караганда, Казахстан) и НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России (Смоленск, Россия).

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

Представленная диссертационная работа Ж.Т. Амирбековой «Оценка распространенности устойчивости *C. trachomatis* к фторхинолонам на основе изучения мутационного профиля генов-мишеней» представляет собой законченный научный квалификационный труд по решению актуальной задачи практического здравоохранения – оценки молекулярно-генетических механизмов устойчивости *C. trachomatis* к фторхинолонам, а также клинической эффективности антибиотикотерапии левофлоксацином на основе повторного клинического осмотра и диагностической процедуры методом ПЦР.

В ходе исследования было осмотрено и обследовано 545 женщин из числа обратившихся в Городскую больницу г. Караганды с жалобами на клиническую симптоматику. Результаты осмотра, а также данные, касающиеся полового поведения и ряда других моментов, были занесены в специально разработанную форму, а клинический материал был проверен на наличие возбудителей ИППП методом ПЦР. ДНК хламидий, полученная от пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, проанализирована на наличие мутаций методом ПЦР в режиме реального времени. Также был проведен *in silico* анализ геномных последовательностей *C. trachomatis* на наличие мутаций в генах *gyrA* и *parC*, ассоциированных с резистентностью к фторхинолонам. Кроме того, был проведен анализ излеченности после проведения лечения левофлоксацином в соответствии с клиническим протоколом.

Работа изложена на 99 страницах, построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов и обсуждения, заключения, выводов. Библиографический указатель содержит 260 источников. Диссертационная работа хорошо проиллюстрирована и включает 11 таблиц и 18 рисунков.

В первой главе (Введение) представлены актуальность исследования, цели и задачи. Раскрыты научная новизна и значимость работы. В литературном обзоре представлены особенности жизненного цикла *C. trachomatis*, данные эпидемиологии, а также указана проблема, связанная с антибиотикоустойчивостью. Материалы и методы содержат информацию о том, где и как проводился сбор материала. Также достаточно подробно раскрыта методология исследования. Результаты и обсуждение содержат социально-психологический портрет пациентов, обратившихся за помощью в больницу, а также структуру ИППП. Также представлены результаты лабораторного и биоинформатического анализа на наличие мутаций, связанных с устойчивостью к фторхинолонам. В заключении описаны результаты, включающие основные выводы по итогам диссертационного исследования.

В целом, совокупность полученных автором новых данных свидетельствует о том, что данная работа охватывает научные проблемы, соответствующие уровню степени доктора PhD.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результаты, выводы и заключение, сформулированные в рецензируемой диссертационной работе Амирбековой Ж.Т., являются обоснованными и достоверными. Это подтверждается тем, что экспериментальная часть диссертации выполнена с применением современных методов молекулярной биологии и статистического анализа.

Первый вывод содержит информацию о социально-психологической картине пациенток с ИППП. А именно, их этническую принадлежность, возрастные данные, данные о сексуальном поведении и анамнестической информации, касающейся сопутствующих тяжелых заболеваний и аллергии.

Второй вывод показывает важность полового поведения в риске приобретения ИППП. В частности, было показано, что ранее начало половой жизни увеличивает этот риск.

В третьем выводе представлена информация о структуре ИППП, детектируемых методом ПЦР. *U. parvum* был наиболее распространенным возбудителем ИППП (34,5%). *Candida albicans* и вирус простого герпеса были обнаружены в 28,5% и 24,2% случаев, соответственно. Доля гарднерелл, уреаплазмы и цитомегаловируса была в пределах 20-21%. *Mycoplasma hominis* и *Chlamydia trachomatis* были детектированы у 16% и 11% обследуемых лиц, соответственно. На долю *M. genitalium* и *T. vaginalis* пришлось 8,8% и 2,75%, соответственно. У 8% обследуемых результаты клинического материала оказались чистыми.

Четвертый вывод содержит количественную информацию об уровне мутаций в QRDR регионе генов *gyrA* и *parC*, которые указывают на механизм формирования устойчивости хламидий к фторхинолонам. На основании данных лабораторного исследования и *in silico* анализа, доля устойчивых штаммов *C. trachomatis* к фторхинолонам не превышает 1%.

Вывод пятый указывает на обоснованное применение антибиотиков класса фторхинолонов в терапии *C. trachomatis*. Данный вывод основан как на результатах анализа генов-мишеней, так и на основе клинической излеченности и данных повторного ПЦР исследования.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения) и вывода диссертанта, сформулированных в диссертации.

Следует отметить, что впервые была проведена комплексная оценка уровня антибиотикорезистентности хламидий, в том числе клинических штаммов, выделенных у лиц, обратившихся в медицинскую организацию Республики Казахстан, к препаратам фторхинолонового ряда на основе генетических данных, а также данных клинической излеченности. Все выводы и заключения соискателя, сформулированные в диссертации, являются оригинальными и обладают новизной.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационная работа является квалификационным единым научным трудом. Цели и задачи согласованы между собой, а выводы вытекают из поставленных и решенных задач. Методология анализа результатов, используемая в данной работе, является актуальной и адекватной.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.

Диссертационная работа является итогом научного исследования, имеющего существенное значение в решении научно-практической проблемы инфекций, передающихся половым путем, в частности, *C. trachomatis*. Полученные результаты указывают на обоснованное применение фторхинолонов в клинической практике при лечении хламидиоза в соответствии с клиническим протоколом.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Полученные результаты широко и полно представлены в научном сообществе, доложены на более чем 3 конференциях и конгрессах международного уровня. По итогам работы опубликовано 11 публикации, в том числе 7 статей, опубликована 1 статья в издании, входящем в базу данных Scopus.

8. Соответствие аннотации содержанию диссертации.

Аннотация полностью соответствует содержанию диссертации и представлена на трех языках – казахском, русском и английском.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Принципиальные замечания к содержанию диссертации отсутствуют, однако имеются стилистические погрешности и опечатки, а также технические неточности:

- согласно общепринятым правилам таксономической номенклатуры, бинарные видовые латинские названия объектов исследований следует писать курсивом;
- список сокращений неполон, отсутствуют некоторые сокращения, используемые в тексте;
- определяя связь между социально-поведенческими факторами и ИППП, во второй задаче автор указывает «корреляционную связь», в то же время, в самой работе используется метод логистической регрессии. Технически, данные методы различаются и следовало бы придерживаться того

анализа, который заявляется автором. Хотя оба метода позволяют установить взаимосвязь между переменными.

Тем не менее, данные замечания носят исключительно рекомендательный характер и никоим образом не умаляют важного научного значения диссертационной работы Амирбековой Ж.Т.


10. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности.

На основании вышеизложенного следует считать, что по содержанию и квалификационным характеристикам диссертационная работа Амирбековой Жанны Туймебаевны «Оценка распространенности устойчивости *C. trachomatis* к фторхинолонам на основе изучения мутационного профиля генов-мишеней» соответствует всем предъявляемым требованиям, а автор заслуживает присвоения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 «Медицина».

к.б.н., руководитель группы
молекулярной генетики микроорганизмов,
старший научный сотрудник
лаборатории генома
РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии
и биохимии им.М.А. Айтхожина» КН МОН РК

Ю.А. Скиба



Подпись 
Заверяю Главный специалист по кадрам Института молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина КН МОН РК 05.10.2017г.