

ОТЗЫВ

официального оппонента Бобровой Ольги Петровны на диссертационную работу Солёновой Елены Александровны на тему: «Влияние изоликвиритигенина на течение экспериментальной стафилококковой инфекции», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной работы. Создание новых подходов к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний является одной из приоритетных задач современной фармакологии и фармакотерапии. Широкое распространение устойчивых штаммов среди возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций определяет актуальность разработки эффективных антибактериальных средств. Среди грамположительных и грамотрицательных бактерий особыми характеристиками обладает *S. aureus*, способный не только вызывать тяжелые формы инфекций, но и влиять на реализацию механизмов иммунной защиты человека. Высокая летальность при стафилококковом сепсисе обуславливает необходимость изыскания новых подходов к лечению стафилококковой инфекции.

В отличие от изыскания и внедрения иных фармакотерапевтических групп лекарств. Разработка антибиотиков - весьма затратный и не всегда окупающий себя процесс. Альтернативные методы лечения и профилактики стафилококковых инфекций (например, вакцинация) себя не оправдали. Поэтому актуален поиск новых подходов к лечению генерализованных стафилококковых инфекций.

На протяжении последних десятилетий значительное внимание фармакологов обращено к фенольным соединениям как к потенциальным лекарственным веществам. Исследования зарубежных и отечественных авторов демонстрируют наличие множества биологических эффектов у этих соединений, в том числе, антимикробных и иммуностропных. Изучение в данной работе антистафилококковых и иммуномодулирующих эффектов изоликвиритигенина - основного фенольного вещества корней солодки, является весьма перспективным.

Научная новизна исследований. Научная новизна представленной диссертационной работы Е. А. Солёновой заключается в том, что в результате проведенных исследований выявлена антибактериальная активность изоликвиритигенина; установлено его влияние на механизмы врожденной и приобретенной иммунной защиты, а также выживаемость животных при генерализованной стафилококковой инфекции.

Соискателем впервые показано, что изоликвиритигенин подавляет рост в бульоне музейных штаммов (*S. aureus* ATCC 29213, ATCC 4330, ATCC 25923). При этом комбинации изоликвиритигенина и оксациллина, изоликвиритигенина и ванкомицина в концентрациях ниже минимальных подавляющих также демонстрируют антистафилококковую активность *in vitro*. Концентрации изоликвиритигенина (4-64 мкг/мл) проявляют антибиопленочную активность в отношении штамма *S. aureus* ATCC 25923, а сочетания изоликвиритигенина с антибиотиками в концентрациях ниже МПК – еще и в отношении одного из клинических изолятов.

Соискателем доказано, что изоликвиритигенин в концентрациях 4-128 мкг/мл не снижает фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов крови человека по отношению к *S. aureus* ATCC 25923, повышает продукцию активных форм кислорода и интенсивность «кислородного взрыва» *in vitro*, не влияя на пептон-индуцированную миграцию фагоцитов мышей.

Автор показал, что изоливиригенин ингибирует пролиферацию КонА-активированных спленоцитов и подавляет секрецию цитокинов, характерных для Th1 и Th17-лимфоцитов *in vitro*.

Солёнова Е. А. установила, что предварительное внутрибрюшинное введение изоликвиритигенина повышает выживаемость мышей Balb/C в модели генерализованной стафилококковой инфекции, способствуя снижению продукции цитокинов клетками лимфатических узлов и повышая продукцию их спленоцитами.

Полученные соискателем результаты раскрывают особенности антибактериальных свойств изоликвиритигенина и дополняют механизмы его фармакологического действия при генерализованной стафилококковой инфекции.

Практическая значимость диссертационной работы. Результаты диссертационного исследования Солёновой Е. А. вносят вклад в решение задач отечественной фармакологии по разработке новых эффективных средств и методов лечения генерализованной стафилококковой инфекции. Полученные экспериментальные данные могут быть использованы при разработке лекарственных средств для профилактики иммунного воспаления при стафилококковом сепсисе в качестве альтернативы глюкокортикостероидам.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова» на дисциплинах фармакология, клиническая фармакология, антимикробная химиотерапия.

Структура и оформление диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель включает 180 источников, из них 169 – на иностранных языках.

Во введении диссертантом обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, обозначены новизна и практическая значимость проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведена современная характеристика структуры, фармакодинамики и фармакокинетики фенольных соединений, в т. ч. изоликвиритигенина. Автор описал имеющиеся данные мировой литературы, отражающие наличие антибактериальных свойств (в т. ч. в сочетании с антибиотиками) в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей, а также иммуномодулирующих эффектов, подтвержденных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Солёновой Е. А. отмечено, что некоторые сведения об антибактериальной активности изоликвиритигенина в отношении *S. aureus* и его иммуотропные эффекты послужили предпосылкой углубленного изучения данного биологически активного вещества.

Во второй главе приводится поэтапная схема постановки эксперимента, дается описание объектам и материалам, моделям и методам исследования, приведены методики статистического анализа полученных результатов.

В третьей главе излагаются результаты исследования антибактериальных эффектов изоликирителигена и его комбинаций с антибиотиками в отношении *S. aureus in vitro* (прямая антибактериальная активность и влияние на формирование бактериальных биопленок *S. aureus*), а также доказательства о его иммуотропных эффектах *in vitro* (влияние на хемотаксис, поглотительную активность и продукцию активных форм кислорода фагоцитами, на активированные спленоциты и секрецию ими цитокинов) при генерализованной стафилококковой инфекции. Изучено влияние изоликирителигена на выживаемость *in vivo*, а также секрецию цитокинов спленоцитами и лимфоцитами лимфатических узлов мышей.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Представлено заключение, сформулированы выводы по диссертационной работе, приведен список литературы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. Изложенный текст диссертации согласуется с содержанием автореферата, в полной мере отражает результаты, полученные автором. Результаты исследований получены с использованием современных методов исследования, статистически обработаны, достоверность их не вызывает сомнений. Сформулированные выводы и заключение закономерно вытекают из результатов диссертационной работы и в достаточной степени аргументированы.

Результаты диссертационной работы Солёновой Е. А. отражены на научных конференциях различного уровня, основные положения работы представлены в 14 научных работах, в том числе 3 статьях в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

При общей положительной оценке диссертационной работы Солёновой Е. А. имеются следующие замечания и пожелания:

1. Является ли дозозависимой антибактериальная активность изоликирителигена в отношении исследуемых штаммов *S. aureus*?
2. Почему антибиопленочная активность соединения в отношении штаммов *S. aureus* оценивалась только через 24 ч?
3. При воспроизведении модели генерализованной стафилококковой инфекции чем обосновано использование линии мышей Balb/C?
4. Почему при оценке пептон-индуцированной миграции фагоцитов количество мигрировавших в брюшную полость мышей фагоцитов оценивалось через 24 ч и 72 ч?

Заключение. Диссертационная работа Солёновой Елены Александровны на тему «Влияние изоликирителигена на течение экспериментальной стафилококковой инфекции» является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей теоретическое и практическое значение в области фармакологии.

Актуальность темы, ее научная новизна, практическая значимость, объем выполненных исследований, научно-методический уровень диссертационной работы Солёновой Елены Александровны «Влияние изоликирителигена на течение экспериментальной стафилококковой инфекции» соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доцент кафедры фармакологии
и клинической фармакологии
с курсом последипломного образования

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, доцент



Боброва Ольга Петровна

Шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

«03» июня 2022 г.

660022, Красноярский край, г. Красноярск,

ул. Партизана Железняка, д. 1

Тел.: (391) 220-13-95

e-mail: rector@krasgmu.ru

<http://www.krasgmu.ru/>



Подпись Боброва О.П.

УДОСТОВЕРЯЮ:
специалист отдела кадров:

И.И. Шарова
(подпись) (расшифровка подписи)

«03» июня 2022 г.

