



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

443099, РФ, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
тел.: +7 (846) 374-10-01
тел./факс: +7 (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

08.06.2022

№ 1230/109-23-2534

На №

от

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
**«Самарский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, лауреат
премии Правительства РФ, доктор
медицинских наук, профессор
Игорь Леонидович Давыдкин



«08» июня 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Солёновой Елены Александровны на тему «Влияние изоликвиритигенина на течение экспериментальной стафилококковой инфекции», представленной в диссертационный совет 99.0.045.03 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность выполненного исследования

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) является одним из возбудителей нозокомиальных инфекций с высокой заболеваемостью и летальностью. *S. aureus* обладает способностью противодействия врожденным и

адаптивным механизмам иммунной защиты и вызывает у человека состояния, имеющие тенденцию к генерализации с развитием септического процесса и иммуноопосредованного повреждения органов и тканей. Ввиду того, что формирование резистентности у бактерий к антимикробным препаратам происходит быстрее, нежели разработка и внедрение новых антибактериальных средств, весьма актуален поиск новых подходов к лечению стафилококковых инфекций с учетом особенностей иммунопатогенеза генерализованного бактериального воспаления.

В настоящей диссертационной работе для исследования использован изоликвиритигенин, который относится к группе фенольных веществ растительного происхождения. Многие представители данной группы веществ демонстрируют широкий спектр биологической активности, в том числе проявляя антимикробные и иммуномодулирующие эффекты. Так, опубликованы данные, подтверждающие, что парентеральное введение полифенолов корня солодки повышает резистентность мышей к острой стафилококковой инфекции. Из корней солодки выделены десятки различных полифенолов, одним из основных является изоликвиритигенин. Исследование данного соединения в качестве агента при генерализованном инфекционно-воспалительном процессе является актуальным.

Научная новизна исследования

На основании экспериментальных исследований диссидентом Солёновой Е. А. впервые установлена способность изоликвиритигенина и его комбинаций с оксациллином и ванкомицином ингибировать суспензионный рост коллекционных штаммов и клинических изолятов *S. aureus*. Солёновой Е. А. установлено повышение выживаемости мышей при предварительном внутрибрюшинном введении данного вещества при генерализованной стафилококковой инфекции, вызванной штаммом *S. aureus* ATCC 25923. Диссидентом доказано, что изоликвиритигенин не снижает поглотительную активность нейтрофилов и моноцитов крови человека в отношении *S. aureus* ATCC 25923, дозозависимо увеличивает продукцию ими

активных форм кислорода и интенсивность «кислородного взрыва». При этом указанное соединение, как установлено, не влияет на хемотаксис фагоцитов мышей, подавляет пролиферацию активированных спленоцитов и секрецию цитокинов клетками мышей-самцов Balb/C *in vitro*.

Соискатель впервые описывает, что при предварительном внутрибрюшинном введении изоликвиритигенина мышам линии Balb/C при генерализованной стафилококковой инфекции на 4 и 5 сутки ее развития отмечается снижение продукции цитокинов группы Th-1 и Th-17 клетками паховых лимфатических узлов и увеличение секреции спленоцитами цитокинов-регуляторов Th-1 ответа и цитокинов, регулирующих Th-17 ответ. Полученные результаты расширяют и дополняют представление о механизмах действия изоликвиритигенина.

Практическая значимость

Результаты исследования Солёновой Е. А. вносят значимый вклад в решение задач фармакологии в области разработки рациональных подходов к лечению генерализованной стафилококковой инфекции. Полученные данные об антистафилококковых и иммунотропных эффектах изоликвиритигенина и его комбинаций с антибиотиками могут служить основой для дальнейшего изучения антимикробных эффектов указанного вещества при других инфекциях человека.

Результаты работы внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской работе кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии медицинского факультета, а также кафедры органической и фармацевтической химии химико-фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И. Н. Ульянова».

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 рисунками, содержит 12 таблиц.

Библиографический указатель включает 11 отечественных и 169 зарубежных источников литературы.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, дана характеристика степени разработанности темы, отражена научная новизна и практическая значимость исследования, изложены основные положения работы, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературы, анализу имеющихся в отечественных и зарубежных публикациях данных об особенностях структуры и фармакокинетики, свойствах фенольных веществ, рассматривается возможность использования их в качестве основы для создания лекарств. Приведены данные по антибактериальной активности фенольных соединений, их взаимодействия с антибактериальными препаратами. Проанализированы данные об антибактериальных и иммунотропных эффектах изоликвиритигенина – основного соединения корней солодки.

Во второй главе соискателем описаны методология, объекты и методы исследования, представлена поэтапная схема постановки эксперимента, приводятся данные об использованных реактивах, оборудовании.

В третьей главе дается описание результатов собственных исследований. Представлены данные экспериментов по антибактериальным эффектам изоликвиритигенина и его комбинаций с антибиотиками в отношении *S. aureus* *in vitro*. Приведены результаты по изучению иммунотропных эффектов данного вещества: влияние на хемотаксис, поглотительную способность и продукцию активных форм кислорода, на спленоциты и секрецию ими цитокинов *in vitro*. Представлены результаты исследования эффектов изоликвиритигенина на модели генерализованной стафилококковой инфекции у мышей: влияние на выживаемость мышей при

генерализованной стафилококковой инфекции *in vivo*, а также секрецию цитокинов клетками лимфатических узлов и селезенки.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных данных.

Диссертация завершена заключением, выводами и списком литературы, который включает преимущественно современные источники за последние 10 лет.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Теоретические и практические положения диссертационной работы четко сформулированы и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты исследования базируются на большом объеме экспериментальных данных, которые получены с использованием современных методов экспериментальной фармакологии и клеточной биологии.

Достоверность результатов исследований Солёновой Е. А. подтверждена статистической обработкой полученных данных.

Заключение и выводы логично вытекают из работы и достаточно аргументированы. Апробация диссертационной работы осуществлена в виде докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, в которых отражены основные положения и выводы.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Основные положения диссертации Солёновой Е. А., выносимые на защиту, соответствуют паспорту специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология. Область исследования и полученные результаты соответствуют пунктам 3 и 6 паспорта специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. В работах,

выполненных в соавторстве, диссертант участвовал в планировании, выполнении экспериментальных исследований и обработке полученных результатов.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 статьи – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

В целом, при положительной оценке диссертационной работы, возникли некоторые вопросы и замечания, требующие дополнительного уточнения и пояснения:

1. Планируется ли изучение влияния изоликвиритигенина на выживаемость мышей при его введении после заражения и развития инфекции?

2. Почему при изучении иммунотропных эффектов значительное внимание обращено к интерлейкину 17?

3. Какое значение имеет выявленный прямой антибактериальный эффект изоликвиритигенина (при МПК = 64 мкг/мл) в увеличении выживаемости мышей при стафилококковой инфекции?

4. Какую роль в выживаемости мышей играет увеличение секреции цитокинов спленоцитами при генерализованной стафилококковой инфекции?

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не умаляют ценности диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Солёновой Елены Александровны на тему «Влияние изоликвиритигенина на течение экспериментальной стафилококковой инфекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием в области фармакологии, в

котором содержится решение важной задачи по изысканию новых подходов к лечению генерализованных стафилококковых инфекций.

По актуальности, объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, уровню аprobации диссертационная работа Солёновой Елены Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения научных степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор Солёнова Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертационную работу Солёновой Елены Александровны на тему «Влияние изоликвиритигенина на течение экспериментальной стафилококковой инфекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, обсужден на заседании кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А. А. Лебедева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (Протокол №11 от «23» мая 2022 г.)

Заведующий кафедрой фармакологии
имени заслуженного деятеля науки РФ
профессора А. А. Лебедева,
доктор медицинских наук, доцент

443099, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Чапаевская, 89
тел.: +7 (846) 374-10-01
e-mail: info@samsmu.ru
<http://samsmu.ru>
«08» июня 2022 г.

Елена Николаевна Зайцева
(14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология)

