

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Болатчиева Альберта Добаевича «Антибиотикорезистентность микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и разработка препаратов дефензина для наружного применения при инфицированных ранах», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы не вызывает сомнений в связи с глобальным распространением антибиотикорезистентности во всех странах. Инфекции, обладающие низкой чувствительностью к антибактериальным препаратам, снижают эффективность терапии и ложатся дополнительным финансовым бременем на бюджет здравоохранения. Формирование раневого процесса на фоне сахарного диабета создает дополнительные условия для снижения регенеративных процессов и низкой антимикробной реактивности. В свою очередь, в последние годы отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом не только среди взрослого населения, но среди детей и подростков. В России распространённость СД, по данным последних исследований, достигает более чем 9%. Изучение особенности течения данного заболевания и его осложнений в условиях инфицирования резистентной микрофлорой, а также поиск новых способов их лечения является важной задачей.

В настоящее время актуальным является исследование возможностей использования антимикробных пептидов (в особенности дефензинов человека HNP-1 и hBD-1) для лечения инфицированных ран. Эти соединения можно рассматривать как перспективные, обладающие антибактериальной активностью. Однако в клинической практике еще недостаточно изучен механизм действия дефензинов, не определена возможность их совместного антибактериального эффекта в комбинации с бета-лактамами, не ре-

шена проблема их быстрого разрушения пептидазами, а также не исследовано влияние дефензинов на заживление инфицированных ран.

Диссертационная работа Болатчиева Альберта Добаевича на тему «Антибиотикорезистентность микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и разработка препаратов дефензина для наружного применения при инфицированных ранах», посвященная исследованию антибиотикорезистентности микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и направленная на разработку новых антибактериальных лекарственных препаратов для местного применения является актуальной и своевременной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором на первом этапе диссертационной работы проведено изучение состава и чувствительности микрофлоры у пациентов с синдромом диабетической стопы. На втором этапе диссертационной работы выполнено исследование возможности использования антимикробных пептидов (в особенности дефензинов человека HNP-1 и hBD-1) для лечения инфицированных ран.

В работе использованы методы компьютерной химии, а также исследован механизм бактерицидного действия дефензинов на золотистый стафилококк в сравнении с цефалоспорином цефотаксимом с помощью высокоразрешающей атомно-силовой микроскопии. В диссертации показана выраженная противомикробная активность HNP-1 и hBD-1 в отношении метициллин-резистентных клинических штаммов золотистого стафилококка.

Автором впервые разработаны лекарственные препараты для наружного применения, содержащие HNP-1 и hBD-1, и показан ранозаживляющий эффект нового препарата по сравнению с мазью «Левомеколь».

Все задачи, определенные автором, решены в ходе работы над диссертационным исследованием. Представленный большой объем клинических и экспериментальных данных, их статистическая обработка позволяют оценивать результаты исследования как достоверные. Выводы диссертации строго

соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Достоверность и новизна полученных данных

Диссертант Болатчиев А.Д. впервые за последние 10 лет изучил микробиологический пейзаж при синдроме диабетической в медицинских организациях г. Ставрополя. Автором показано, что наиболее часто выделяемым микроорганизмом является *S. aureus*, при этом доля MRSA составляет более 40%.

В результате диссертационного показано, что антимикробные пептиды могут взаимодействовать с пептидогликаном. Автор изучил механизм взаимодействия дефензинов с клеточной поверхностью *S. aureus* и показал эффективность *in vitro* HNP-1 и hBD-1 в комбинации с бета-лактамами антибиотиком цефотаксимом против клинических штаммов MSSA и MRSA.

Впервые в диссертационном исследовании проведено исследование инновационных ниосомальных гелей с HNP-1 и hBD-1 на модели инфицированной золотистым стафилококком раны у крыс. Показано, что препараты ускоряют скорость заживления инфицированных ран. Новизна исследования подтверждена патентом на изобретение (патент № 2655522, 28.05.2018).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость работы состоит в выявлении высокой противомикробной и ранозаживляющей активности у дефензинов HNP-1 и hBD-1, инкапсулированных в кремнийорганические ниосомы. Результаты работы открывают новые возможности в поиске способов борьбы с возбудителями, обладающими антимикробной резистентностью.

Диссертационное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания (АААА-А19-119011890023-7 «Разработка ниосомального геля с антибактериальными пептидами для лечения инфекций при анти-

биотикорезистентности). Научно-исследовательская программа диссертационной работы отмечена стипендией Президента Российской Федерации для молодых ученых, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательные программы кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, в клиническую практику городских клинических больниц № 2 и № 4 г. Ставрополя; оптимизирована эмпирическая антимикробная терапия у госпитализированных пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей (в том числе с синдромом диабетической стопы). По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, получен 1 патент на изобретение.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, оценка её завершенности

Диссертационная работа выполнена и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК Минобрнауки Российской Федерации к диссертационным исследованиям.

Диссертационная работа представлена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 13 рисунками. К основным разделам работы относятся: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 207 источника (38 отечественных, 169 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность выбранной темы с учетом современной степени ее разработанности, сформулированы цель и задачи. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы и сведения о публикациях.

В первой главе автор представил обзор отечественных и зарубежных данных. В первом разделе представлены сведения о проблеме антибиотикорезистентности. Во втором разделе автор приводит данные о перспективах применения антимикробных пептидов (дефензинов HNP-1 и hBD-1) как потенциально перспективных противомикробных препаратов. В третьем разделе приведены сведения о синдроме диабетической стопы, а также представлены данные о возможном участии дефензинов в патогенезе данного осложнения сахарного диабета.

Во второй главе описаны использованные в исследовании материалы и методы, включая бактериологические методы определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, метод серийных разведений, использованный для определения антистафилококковой активности дефензинов HNP-1 и hBD-1 и их совместного противомикробного действия в комбинации с цефотаксимом. В главе представлен метод атомно-силовой микроскопии и метод исследования эффективности полученных лекарственных форм на лабораторных животных.

В третьей главе приведены результаты исследования состава и антибиотикочувствительности микрофлоры, выделенной у пациентов с диабетической стопой в клинических условиях. В тексте диссертации указаны выделенные микроорганизмы и их чувствительность к используемым в клинической практике антимикробным препаратам.

Четвертая глава посвящена изучению уровня дефензинов HNP-1 и hBD-1 у больных с синдромом диабетической стопы. Показано, что лечение приводит к снижению уровня данных антимикробных пептидов. Кроме того, в сравнении с другими нозологическими формами, при диабетической стопе

уровень дефензинов недостаточно высок. Полученные результаты обосновали возможность локального применения HNP-1 и hBD-1 при лечении диабетической стопы.

Пятая глава диссертации посвящена исследованию механизма действия дефензинов методами компьютерного моделирования, атомно-силовой микроскопии и методом серийных разведений. Представлены новые данные действия дефензинов на клеточную стенку бактерий. Автором установлено, что дефензины вызывают линейные разрывы клеточной стенки, в то время как бета-лактамы приводят к изменениям клеточной шероховатости.

Автор приводит в главе результаты исследования минимальных подавляющих концентраций дефензинов и цефотаксима в отношении штаммов золотистого стафилококка. Представленный расчет индексов фракционных подавляющих концентраций демонстрирует, что дефензины усиливают антистафилококковое действие бета-лактамов.

В заключительном разделе пятой главы указаны результаты исследования ниеосомальных дефензинов HNP-1 и hBD-1 на модели инфицированной золотистым стафилококком раны у лабораторных крыс. Продемонстрирована высокая ранозаживляющая активность данных лекарственных форм.

В **обсуждении полученных результатов** диссертант проводит сравнительный анализ собственных результатов исследований с данными отечественных и зарубежных авторов.

Текст автореферата соответствует тексту диссертации. Выводы и практические рекомендации достаточно аргументированы. Фактический материал наглядно представлен в таблицах и рисунках.

Замечания по диссертационной работе

Диссертационная работа является завершенным исследованием. Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертационного исследования нет. В диссертации имеются единичные стилистические ошибки.

Указанные недочеты принципиально не отражаются на общей положительной оценке работы.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбор перечня противомикробных препаратов при исследовании чувствительности микроорганизмов, выделенных у больных с синдромом диабетической стопы?
2. Как Вы оцениваете перспективы вывода на фармацевтический рынок препаратов для наружного применения на основе дефензинов?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общее положительное впечатление от представленной диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Болатчиева Альберта Добаевича «Антибиотикорезистентность микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и разработка препаратов дефензина для наружного применения при инфицированных ранах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи в области фармакологии противомикробных препаратов.

Диссертационное исследование Болатчиева Альберта Добаевича полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, научная новизна и научно-практическая значимость работы полностью соответствуют всем требованиям п.9, указанным в «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденном Правительством РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор

достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор,

заведующий кафедрой клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный

медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

Минздрава России

Г.А. Батищева

394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО

«Воронежский государственный

медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

Минздрава России доктор медицинских наук



Л.А. Титова

« 22 » сентября 2020 г.

В диссертационный совет Д 208.008.02 ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Болатчиева Альберта Добаевича на тему «Антибиотикорезистентность микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и разработка препаратов дефензина для наружного применения при инфицированных ранах», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Фамилия, имя, отчество оппонента	Батищева Галина Александровна
Ученая степень, ученое звание	Доктор медицинских наук, профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное Государственное бюджетное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Занимаемая должность	Заведующий кафедрой клинической фармакологии
Основные работы по профилю оппонируемой диссертации	<ol style="list-style-type: none">1. Оценка знания студентами старших курсов вопросов антимикробной химиотерапии. Бонцевич Р.А., Щуровская К.В., Покровская Т.Г., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18. № 3. С. 226-230.2. Антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных в стационарах Воронежской области. Титов Р.Н., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Смольянинова Д.С. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т. 15. № 3. С. 412-416.3. Реальная клиническая практика бактериального мониторинга уропатогенов в амбулаторных условиях и в стационаре. Хаперсков А.В., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю., Батищева Г.А. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018. Т. 17. № 1. С. 17-23.4. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпи-

	<p>тализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В., Батищева Г.А., Балалаева И.Ю. Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17. № 3. С. 208-214.</p> <p>5. Анализ назначения антибактериальных препаратов в отделении урологии. Хаперсков А.В., Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю., Усанов Р.А. Медицинский альманах. 2018. № 4 (55). С. 17-19.</p>
--	--

Адрес организации по месту работы оппонента

Индекс	394036
Объект	ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Город	Воронеж
Улица	Студенческая ул.
Дом	10
Телефон	8 (473) 259-89-90
e-mail	mail@vrngmu.ru
Web-сайт	http://www.vsmaburdenko.ru

Организация по месту работы оппонента подтверждает, что соискатель не является сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко,
д.м.н., профессор

Г.А. Батищева

Подпись Батищевой Галины Александровны
удостоверяю, ученый секретарь ФГБОУ ВО

Л.А. Титова



« 24 » декабря 2019 г.

В Диссертационный совет Д 208.008.02
при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» согласна быть официальным оппонентом при защите диссертации Болатчиева Альберта Добаевича «Антибиотикорезистентность микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и разработка препаратов дефензина для наружного применения при инфицированных ранах», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология в Диссертационном совете Д.208.008.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

О месте и дате защиты информирована.

не являюсь членом экспертного совета ВАК

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
д.м.н., профессор

 Г.А. Батищева

Подпись Г.А. Батищевой заверяю:
начальник УК ФГБОУ ВО ВГМУ
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

 С.И. Скорынин

« 18 » декабря 2019 г.

