

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Бочкаревой Светланы Сергеевны** «Конструирование препаратов бактериофагов и клинико-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: **1.5.6. Биотехнология**

Актуальность проблемы. Широкая распространенность инфекционных заболеваний является фактором, определяющим активное применение антимикробных лекарственных средств, среди которых наиболее значимыми и часто используемыми являются антибактериальные средства. Однако, антибактериальные химиопрепараты представляют собой невозстановимые ресурсы, что связано с непрерывным развитием у микроорганизмов различных механизмов резистентности. В тоже время необходимо подчеркнуть, что разработка новых антибиотиков является коммерчески непривлекательной для фармацевтических компаний, поскольку резистентность у микроорганизмов развивается быстрее, чем происходит расширение числа используемых в медицине антибактериальных химиопрепаратов.

Для решения этой проблемы Правительством Российской Федерации была принята программа «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», одной из задач которой является поиск новых альтернативных по отношению к антибиотикотерапии, методов лечения и профилактики инфекционных болезней.

В качестве такой альтернативы следует рассматривать современную фаготерапию. Однако, системного применения и анализа результатов лечения препаратами бактериофагов до настоящего времени не проводилось. В силу ряда причин в большинстве случаев фаготерапия пациентам назначается лишь при отсутствии эффекта от других методов лечения. В связи с этим, в ряде публикаций последних лет показана необходимость

индивидуального подбора штаммового состава препаратов бактериофагов, а ряд авторов в последние годы всё больше отмечают необходимость оценки иммунного ответа макроорганизма на введение пациентам бактериофагов.

Таким образом, тема диссертационного исследования Бочкаревой С.С. является весьма актуальной, а цель исследования, – разработка технологии производства и рационального алгоритма подбора бактериофагов в составе фагового коктейля для эффективной фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с обязательной оценкой иммунного ответа на бактериофаги у данной категории больных, – вполне обоснованной в теоретическом и научно-практическом плане.

Научная новизна диссертационной работы определяется тем, что автором на основе обширных исследований доказана необходимость индивидуального подбора бактериофагов, активных в отношении инфекционного патогена, выделенного у конкретного больного. Доказано, что при разработке лекарственных форм бактериофагов нельзя придерживаться классического пути разработки лечебно-профилактических продуктов бактериофагов, то есть стратегии фиксированного штаммового состава коктейля. Автором были разработаны рецептура и технология получения лекарственных форм для включения в их состав коктейлей бактериофагов различного штаммового состава. Доказана стабильность и воспроизводимость данных лекарственных форм на примере различных коктейлей с бактериофагами, также изученными в рамках данной работы: KpV15, KpV811, PA5, PA10, AM24, AP22, SCH1 и SCH11. Особенно важно, что перечисленные фаги активны в отношении инфекций, вызываемых бактериями, обладающими множественной лекарственной устойчивостью.

Несомненную научную новизну имеет раздел диссертационной работы, посвященной оценке гуморального и клеточного иммунитета макроорганизма на фоне проводимой фаготерапии. Диссертантом показано, что применение препаратов, содержащих бактериофаги, у пациентов вызывает штаммоспецифический антифаговый иммунный ответ, который

необходимо учитывать при подборе коктейля бактериофагов, что исключительно важно при повторной фаготерапии.

Теоретическая и практическая значимость. Фундаментально-прикладной тип диссертационного исследования подчёркивает значительная теоретическая и практическая значимость, отраженная в автореферате и адресованная специалистам разных областей: биотехнологам, врачам, а также научным сотрудникам, проводящим исследовательские работы с бактериофагами. Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании результатов исследования научно обоснованы критерии эффективности фаготерапии у пациентов, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Практическая значимость работы состоит в получении линейки лекарственных препаратов на основе оригинальных вирулентных бактериофагов, эффективных в отношении ведущих возбудителей инфекций (в том числе, возбудителей, обладающих множественной резистентностью). Для лекарственных препаратов разработана нормативная документация (спецификации на лекарственные формы и лабораторные регламенты), следовательно, заложены нормативные основы внедрения результатов диссертации в практику здравоохранения.

Полученные автором новые данные легли в основу разработанных методических рекомендаций по персонализированной фаготерапии у пациентов, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Кроме того, сконструирована линейка иммуноферментных тест-систем, предназначенных для определения в образцах сыворотки крови пациентов IgG-антител к бактериофагам, которая может быть внедрена в широкую медицинскую практику.

Достоверность полученных результатов. Судя по материалам, представленным в автореферате, основные результаты диссертационной работы получены Бочкаревой С.С. лично. Достоверность результатов, полученных автором, подтверждается масштабностью диссертационного исследования: доклинические исследования лекарственных препаратов

бактериофагов проводили с использованием 240 экспериментальных животных, апробацию разработанного алгоритма подбора бактериофагов для персонализированной фаготерапии проводили с участием 160 пациентов четырех клинических баз: «Научно-исследовательского института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», отделения реанимации и интенсивной терапии; «Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова», отделение реанимации и интенсивной терапии; «3 Центрального Военного Клинического Госпиталя им. А.А. Вишневского», отделение реанимации и интенсивной терапии, Ганноверской медицинской школы (Ганновер, Германия). Несомненная новизна, оригинальность и достоверность полученных данных подтверждена патентом РФ, полученным автором на основании результатов выполнения данной работы.

Результаты диссертационной работы Бочкаревой С.С. доложены на 13 конференциях международного и всероссийского уровня, опубликованы в 45 печатных работах, 12 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 10 – в журналах, индексируемых международными базами данных.

Автореферат отвечает установленным требованиям, чётко структурирован, изложение диссертационного материала логично. Автореферат полностью отражает результаты диссертационной работы, подробно и хорошо иллюстрирован, включает 14 рисунков и 9 таблиц, в том числе, и с данными статистической обработки результатов. Выводы, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации научно обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Принципиальных замечаний по автореферату нет, хотя и встречаются незначительные стилистические неточности, которые не влияют на восприятие текста и логику изложения материала.

Заключение

Автореферат и диссертационная работа Бочкаревой Светланы Сергеевны на тему: «Конструирование препаратов бактериофагов и клинко-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций,

связанных с оказанием медицинской помощи», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 1.5.6. Биотехнология, по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013года (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №1168 от 01.10.2018, № 751 от 26.05.2020, №426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Бочкарева Светлана Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Научно-исследовательского медико-стоматологического института (НИМСИ), заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор Царев Виктор Николаевич

Подпись д.м.н., профессора В.Н. Царева заверяю

Учёный секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Заслуженный работник высшей школы РФ д.м.н., профессор Ю.А. Васюк

« 1 » марта 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ). Адрес организации: 103475, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1 Тел. (495)609-67-00 сайт: www.msmsu.ru