

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Асланова Батырбека Исмеловича на диссертацию Бочкаревой Светланы Сергеевны на тему: «Конструирование препаратов бактериофагов и клинико-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология

Актуальность темы исследования

В настоящее время проблеме контроля и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), уделяется большое внимание. В условиях глобального роста антибиотикорезистентности одним из методов профилактики и лечения ИСМП могут служить бактериофаги, интерес к которым значительно вырос в последнее время. В медицинской и научной практике имеется опыт использования бактериофагов в качестве антибактериальных препаратов, однако применение препаратов бактериофагов фиксированного штаммового состава у пациентов, страдающих ИСМП и находящихся в критическом состоянии, без учета проверки чувствительности патогена и определения иммунного ответа у пациента к бактериофагам, является малоэффективным. В связи с этим, разработка технологии производства препаратов бактериофагов для персонализированного применения и рационального алгоритма подбора бактериофагов в составе фагового коктейля для эффективной фаготерапии и фагопрофилактики ИСМП с обязательной оценкой иммунного ответа на бактериофаги является крайне актуальной.

Степень новизны исследования и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнения и заключается в том, что впервые получены индивидуальные фармакокинетические и иммунологические характеристики бактериофагов: KpV15, KpV81l, PA5, PA10, AM24, AP22, SCH1 и SCH111, депонированных в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболensk». Автором были разработаны составы и технология получения универсальных лекарственных форм для включения в состав коктейля бактериофагов. Проведены доклинические исследования по оценке острой и хронической токсичности раствора с коктейлем бактериофагов. Изучена фармакокинетика бактериофагов, а также терапевтическая эффективность разработанных препаратов на примере клебсиеллезного бактериофага KpV15.

Впервые сконструированы и клинически апробированы иммуноферментные тест-системы для определения IgG-антител к изучаемым бактериофагам. Изучены параметры гуморального и клеточного иммунитета больных на фоне фаготерапии; исследованы уровни IgG-антител к изучаемым бактериофагам и оценено их влияние на эффективность фаготерапии.

В ходе исследования показана высокая микробиологическая эффективность использования разработанного алгоритма персонализированного подбора бактериофагов для лечения пациентов, страдающих ИСМП, на четырех клинических базах, которая составила 89 %. Научные положения, выносимые на защиту, сделанные выводы и рекомендации по развитию исследований базируются на организованной методологической основе и структурированной концепции, а также синтезе зарубежных и отечественных исследовательских данных с учётом

современных принципов научного познания, фундаментальных и поисковых научных подходов.

**Достоверность и новизна исследования, полученных
результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований с применением современных высокочувствительных и специфичных методик, средств математического моделирования, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Результаты исследований и основные научные положения диссертации объективны, достоверны и обоснованы. Работа основана на большом объеме материала: 1350 посевов патологического материала для выявления бактериальных возбудителей, 840 проведенных анализов для определения труднокультивируемых бактериальных культур, 175 тестирований микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) иммуноферментным методом для идентификации фактора, обеспечивающего резистентность, 250 иммуноферментных анализов для определения наличия антифаговых IgG-антител в сыворотках крови пациентов. Реакция нейтрализации проводилась 260 раз, определение клинических и биохимических показателей крови пациентов - 352 раза. Выводы и рекомендации вытекают из результатов исследований, соответствуют поставленным задачам и логически завершают диссертационную работу. По теме диссертации автором опубликованы 45 научных работ, 22 из которых в рецензируемых журналах, 1 глава в монографии, 1 методические указания, оформлен 1 патент.

Личный вклад автора на основании представленных данных в полной мере соответствует требованиям и статусу соискателя докторской научной степени. Материалы работы отражают авторскую концепцию, непосредственное участие в разработке лекарственных форм бактериофагов

и их изучении, разработке иммуноферментных тест-систем, изучения гуморального и клеточного иммунитета больных на фоне фаготерапии.

Документация для проведения инициативного научного исследования (протокол инициативного научного исследования, индивидуальная регистрационная карта, информация для пациента и форма информированного согласия), утвержденная Этическим комитетом, подтверждает личный вклад.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Бочкаревой С.С. имеют существенное значение для науки и практики, поскольку позволяют определить приоритеты в терапевтической тактике при ИСМП. Это представляется особенно актуальным в свете масштабного роста устойчивости возбудителей ИСМП к антибактериальным средствам. Высокая теоретическая и практическая значимость представленной работы определяется научным обоснованием концепции индивидуализированного подбора бактериофагов, которая базируется на иммунологически-обоснованном алгоритме для проведения многократной эффективной фаготерапии. Представленный алгоритм включает индивидуальный подбор бактериофага для конкретного пациента в титре, обеспечивающим необходимую множественность инфицирования, учитывает гуморальный иммунный ответ пациента на проводимую фаготерапию и позволяет подобрать способа введения лекарственного средства.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Светланы Сергеевны Бочкаревой изложена на 350 страницах, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов

собственных исследований, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы и рекомендаций по использованию результатов диссертационного исследования, списка сокращений, списка литературы, благодарностей.

Введение и обзор литературы описывает основные проблемные вопросы поднятой темы. В литературном обзоре, построенном на достаточном количестве источников (51 отечественных и 189 иностранных) представлены данные по ИСМП и бактериофагам как средствам лечения, которые полноценно отражают состояние изученности вопроса и обосновывают необходимость исследований в данном направлении.

Описание объектов исследования, материалов и методов представлено в полном объеме, методически грамотно. Результаты исследований представлены в трех главах работы. Первая из них посвящена результатам исследований по наработке коллекции производственно-перспективных штаммов бактериофагов, активных в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, их молекулярно-генетической характеристике и разработке состава и технологии лекарственных средств на их основе.

Следующие главы посвящены доклиническим исследованиям лекарственных форм бактериофагов и разработке персонализированной фаготерапии пациентов, страдающих ИСМП. Представление результатов собственных исследований включает глава, посвященная изучению иммунологических аспектов персонализированной фаготерапии пациентов с ИСМП. Каждый раздел собственных исследований содержит элементы обсуждения полученных результатов и завершается кратким заключением по разделу. Общее заключение по диссертационной работе содержит предметный анализ и подводит к сделанным выводам.

Диссертация носит завершённый характер. Изложение материала — грамотное, оформление работы — качественное. Автореферат отражает основные материалы диссертации.

Вопросы и замечания

Положительно оценивая работу в целом, подчеркивая ее новизну и значимость для науки и практики, хотелось бы в дискуссионном порядке получить ответ диссертанта на следующие вопросы уточняющего характера:

1. От чего, по Вашему мнению, зависит, будут ли нейтрализующими антитела, вырабатываемые в ответ на фаготерапию?
2. С чем связан тот факт, что не на все фаги формируется иммунный ответ у пациентов с ИСМП?
3. Есть ли преимущество у фаговых эндолизинов перед бактериофагами в плане формирования иммунного ответа?
4. Видите ли Вы в перспективе включение оценки параметров клеточного иммунитета на бактериофаг в алгоритм персонализированной фаготерапии?

Отмечены также некоторые погрешности в тексте работы и подписях рисунков.

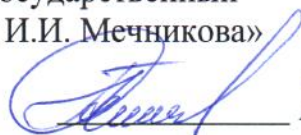
Заключение

Диссертационная работа Бочкаревой Светланы Сергеевны на тему: «Конструирование препаратов бактериофагов и клинко-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных исследований, решена научная проблема, посвященная повышению эффективности борьбы с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в свете глобального роста антибиотикорезистентности микроорганизмов, что имеет существенное значение для биотехнологии и медицины. Данная работа характеризуется актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью и соответствует критериям, установленным «Положением о

присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, опубликованными в Постановлениях Правительства РФ от 24.04.2016 г. № 335, от 02.06.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. N 426, от 11.09.2021 г. № 1539. Автор диссертации, Бочкарева Светлана Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой эпидемиологии,
паразитологии и дезинфектологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Асланов Батырбек Исмелович

« 1 » марта 2023 г.

Подпись д.м.н., доцента Асланова Б.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова Минздрава России
д.м.н., доцент



Трофимов Евгений Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
E-mail: batyrbek.aslanov@szgmu.ru
Телефон: (812) 303-50-00