

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального бюджетного
учреждения науки «Московский научно-
исследовательский институт эпидемиологии и
микробиологии им. Г.Н. Габричевского»
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия
человека



д.б.н. Габричевский С.Ю. Комбарова

«29» апреля 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической ценности докторской работы Шеремет Анны Борисовны на тему: «Разработка антибактериального лекарственного средства на основе ингибитора системы секреции III типа *Pseudomonas aeruginosa*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Актуальность темы выполненной работы

Повсеместное и стремительное распространение множественной лекарственной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам является глобальной проблемой медицины. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, требуют госпитализации и ухудшают прогноз для пациентов. Не менее актуальной проблемой при использовании антибиотиков являются такие побочные эффекты, как подавление нормальной микрофлоры и иммунной системы человека.

Антибиотикорезистентность к новым, выпущенным на рынок, антибиотикам формируется так быстро, что уже фактически уже через 2 – 3 года они имеют очень ограниченное применение. До последнего времени антибиотики были наиболее динамично развивающейся группой лекарственных препаратов. Однако широкое распространение резистентности привело к тому,

что многие фармацевтические компании замедлили или прекратили программы по разработке новых антибиотиков, поскольку такие препараты стало сложнее коммерциализовать из-за их достаточно короткого срока использования до развития к ним резистентности.

В феврале 2017 года ВОЗ опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. Цель публикации списка – подтолкнуть правительства стран к принятию стратегий по стимулированию фундаментальных исследований и передовых разработок в области создания новых антибактериальных препаратов.

Представленные в списке ВОЗ бактерии разделены на три группы по уровню потребности в создании новых антибактериальных препаратов: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные. Внутрибольничные изоляты *Pseudomonas aeruginosa* представляют наиболее проблемную группу в отношении множественной резистентности и рассматриваются ВОЗ как «патогены критически высокого приоритетного уровня для разработки новых эффективных препаратов».

В структуре внутрибольничных инфекций, *P.aeruginosa* является второй по распространенности причиной внутрибольничных пневмоний, третьей по распространенности причиной инфекций мочевыводящих путей, четвертой по распространенности причиной хирургических инфекций, седьмой по распространенности инфекцией крови. *P.aeruginosa* является лидирующей инфекцией среди антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий, вызывающих пневмонию у госпитализированных больных. Борьба с внутрибольничными инфекциями требует значительных затрат, связанных с контролем и своевременной диагностикой инфекции, подбором эффективной терапии, необходимостью использования отделений интенсивной терапии, длительностью нахождения в стационаре, тяжелыми вплоть до летальных последствий данных заболеваний.

Проблемами лечения инфекций, вызванных *P.aeruginosa* являются: низкая эффективность антибиотикотерапии в отношении резистентных штаммов, которые выявляются среди всех клинических изолятов с частотой до 52%; быстрое возникновение резистентности к новым препаратам во время лечения; необходимость использования высокотоксичных антибиотиков, что приводит к возникновению опасных побочных эффектов у пациентов, разрушающих нормальное функционирование жизненно важных органов. При антибиотикотерапии обычно используют комбинацию 2 или нескольких антибиотиков, внутривенные инъекции колистина (полимиксин Е) длительностью до 4 недель, несмотря на его высокую нефр- и нейротоксичность. Если системное введение вышеуказанных препаратов не эффективно, используют аэрозольные схемы введения.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Шеремет Анны Борисовны, посвященная разработке лекарственного средства, подавляющего вирулентность бактерий, на основе ингибитора системы секреции III типа (ССТТ) бактерий и оценке его терапевтической эффективности в отношении модельных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *P.aeruginosa*, является, несомненно, актуальной.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты исследований, отраженные в работе Шеремет Анны Борисовны, имеют высокую степень новизны. Показанная автором распространенность ССТТ и ее функциональная активность у антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов из ОРИТ, указывает на значимость секреторного аппарата в развитии тяжелых внутрибольничных инфекций. Результаты, полученные *in vitro*, а также на моделях инфекций у животных, показали ключевую роль ССТТ в патогенезе острых заболеваний, вызванных псевдомонадами, и доказывают перспективность использования ССТТ.

Для полученного низкомолекулярного соединения была показана специфическая активность в отношении подавления секреции токсинов *P.aerugonosa*. Это приводило к снижению цитотоксичности, усилию фагоцитоза и блокированию формирования биопленок.

Впервые было доказано эффективное подавление инфекционного процесса у животных разработанным лекарственным средством, подавляющим вирулентность бактерий, но не влияющим на жизнеспособность. Установлено его преимущество перед антибиотиками, так как Фтортиазинон был эффективен в отношении антибиотикорезистентных бактерий и не подавлял нормальную микрофлору. Применение полученного препарата не способствовало развитию к нему резистентности у *P. aeruginosa*.

Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Шеремет Анны Борисовны выполнена в рамках НИОКР по государственному контракту № 14411.2049999.19.067 от "21" августа 2014 г. «Доклинические исследования антибактериального лекарственного средства, ингибитора системы секреции III типа, для лечения инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам штаммами *Pseudomonas aeruginosa*», шифр «2.1 Секреция 2014».

Значимость для науки и практики данных, полученных автором диссертации

Полученные автором диссертационной работы данные по изучению химиотерапевтической эффективности препарата Фтортиазинон (таблетка 300 мг) на лабораторных животных позволили завершить первую фазу клинических исследований по оценке безопасности на здоровых добровольцах, и запустить проведение клинического исследования II фазы «Многоцентровое, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности препарата Фтортиазинон, таблетки 300 мг, в комбинации с препаратом Цефепим, при лечении пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей,

вызванными *P. aeruginosa*». Результаты диссертационной работы вошли в комплект документов для получения патента на изобретение РФ № RU 2624846 C1 «Применение 4-(3-этокси-4-гидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4H-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4-дифторфенил)-карбоксамида для подавления инфекции, вызванной устойчивыми к антибиотикам штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, и способ подавления этой инфекции».

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Степень достоверности диссертационного исследования определяется использованием достаточного объема фактического материала, применением адекватных методов исследования и статистической обработки. Диссертация выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, с учетом данных анализа научной литературы и актуальности выбранной темы.

Полученные автором результаты внедрены в цикл лекций по проблемам борьбы с антибиотикорезистентностью и разработки новых антибактериальных препаратов в сертификационном цикле повышения квалификации по специальности «бактериология» на кафедре инфектологии и вирусологии Первого МГМУ им.И.М.Сеченова. Результаты диссертационной работы были внедрены в практику в Филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России для определения фармакологически активной дозы ингибитора ССТТ на лабораторных животных с целью разработки лекарственной формы препарата Фтортиазинон для проведения I фазы клинических исследований.

По материалам диссертационной работы опубликовано 4 научные работы, 2 из которых - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получен патент РФ на изобретение № RU 2624846 C1.

Соответствие специальности

Диссертация А. Б. Шеремет соответствует паспорту выбранной специальности 03.02.03 – микробиология (биологические науки).

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация написана грамотным научным языком, построена по традиционному плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, список используемой литературы. Диссертационная работа изложена на 200 страницах машинописного текста и иллюстрирована 17 таблицами, 47 рисунками. Библиографический список включает 165 источников, из которых 13 – отечественных, 152 – зарубежных авторов. Содержание диссертации свидетельствует о выполнении намеченных задач, завершенности исследования и достижения поставленной цели. Выводы обоснованы полученными результатами проведенного диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11-2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Шеремет Анны Борисовны на тему «Разработка антибактериального лекарственного средства на основе ингибитора системы секреции III типа *Pseudomonas aeruginosa*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология, выполненная под руководством доктора биологических наук, профессора, Зигангировой Наили Ахатовны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по разработке эффективных препаратов, действующих в отношении антибиотикорезистентных бактерий. Автором было разработано инновационное лекарственное средство - ингибитор системы секреции третьего типа, действие которого направлено на подавление инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *P.aeruginosa*.

Диссертационная работа Шеремет Анны Борисовны по актуальности, новизне и практической значимости отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в

соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 02 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к докторским диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Шеремет Анна Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме докторской диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого Совета ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 3 от 22 апреля 2021 г.).

Главный научный сотрудник,
руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций
Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере прав потребителей и благополучия человека

Доктор медицинских наук, профессор  Ольга Юрьевна Борисова

Подпись Борисовой О.Ю. заверяю:

Ученый секретарь

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,

Кандидат медицинских наук  Алла Васильевна Сафонова

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10;
телефон: 8495-4521816, факс: 8495-4591830, e-mail: olgborisova@mail.ru

