

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алиевой Камиллы Натиговны «Прогнозирование развития резистентности *Staphylococcus aureus* в экспериментах с линезолидом и его комбинацией с даптомицином в динамической системе *in vitro*», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – «Химиотерапия и антибиотики».

Работа Алиевой Камиллы Натиговны направлена на решение весьма актуальной и серьёзной проблемы антибиотикорезистентности путём оптимизации антибиотикотерапии. Автор изучила зависимости «резистентность – концентрация» применительно к *Staphylococcus aureus* и линезолиду, что позволило прогнозировать развитие устойчивости данного микроорганизма в зависимости от режима дозирования препарата. Также была оценена возможность подавления селекции устойчивых мутантов золотистого стафилококка под сочетанным воздействием линезолида и даптомицина. Исследования проводились в динамической системе *in vitro*, где воссоздавались меняющиеся концентрации одного или нескольких антибиотиков, моделируя фармакокинетику у человека.

В результате проведённой работы впервые были получены следующие важные результаты: установлены зависимости между селекцией устойчивых к линезолиду мутантов *S. aureus* и фармакокинетико-фармакодинамическими параметрами; выбраны параметры для прогнозирования воздействия линезолида на устойчивые к нему клетки золотистого стафилококка; установлено, что селекция устойчивых к линезолиду и даптомицину мутантов *S. aureus*, наблюдаемая при применении их в отдельности, предотвращается при применении их в комбинации; определены параметры для прогнозирования вероятности развития резистентности *S. aureus* к линезолиду и даптомицину при их сочетанном применении.

Теоретическая и практическая ценность работы не подлежит сомнению.

Гипотеза существования «окна селекции мутантов» объясняет закономерности, по которым развивается устойчивость бактерий к антибиотикам. Подтверждение её применимости в отношении всё большего числа пар антибиотик-бактерия может способствовать оптимизации режимов антибиотикотерапии с целью предотвращения развития резистентности бактерий. Согласно результатам выполненного автором исследования, гипотеза «окна селекции мутантов» справедлива в отношении линезолида, а также комбинации линезолида с даптомицином.

Автор работы провела анализ установленных функциональных зависимостей между развитием резистентности и фармакокинетико-фармакодинамическими параметрами, и выбрала параметры, наиболее надёжные для прогнозирования эффекта линезолида в отношении резистентных мутантов *S. aureus*. Рассчитанное на их основе пороговое значение минимальной концентрации, предотвращающей рост устойчивых мутантов, может быть использовано для оценки риска развития резистентности золотистого стафилококка к линезолиду.

Применение линезолида в комбинации с даптомицином может быть целесообразно, поскольку линезолид при его применении в дозе, соответствующей терапевтической, не гарантирует полного подавления селекции устойчивых мутантов *S. aureus*. Комбинация линезолида с даптомицином характеризуется усиленным эффектом в отношении устойчивых к данным антибиотикам субпопуляций золотистого

стафилококка и антистафилококковым эффектом, схожим с таковым даптомицина. Следовательно, данная комбинация может быть перспективой для применения при терапии стафилококковых инфекций с целью снизить риск развития устойчивости возбудителя к входящим в неё препаратам.

Автореферат заслуживает положительную оценку: он содержателен, логичен, дополнен необходимыми иллюстрациями. Работа имеет завершённый характер. Выводы аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации представлены в 6 научных статьях, 5 из них опубликованы в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, и 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов диссертационных работ.

Считаю, что диссертационная работа Алиевой Камиллы Натиговны «Прогнозирование развития резистентности *Staphylococcus aureus* в экспериментах с линезолидом и его комбинацией с даптомицином в динамической системе *in vitro*» соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (ред. от 20.03.2021), и Алиева Камилла Натиговна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – «Химиотерапия и антибиотики».

Старший научный сотрудник  
Института молекулярной медицины  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.  
И.М. Сеченова Минздрава РФ,  
канд. хим. наук

Икрянникова Лариса Николаевна

*Лариса Николаевна Икрянникова*

9 октября 2021 г.

Трубецкая ул., д. 8, стр. 2,  
119991, Москва, Россия  
Тел. 8 910 4720149  
e-mail: Larisa.Ikryannikova@gmail.com

