

## 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».

При замедленном темпе разработки и внедрения новых антибактериальных препаратов особенно важным становится сохранение эффективности доступных антибиотиков. Одним из способов решения данной задачи является оптимизация терапии антибиотиками, включающая грамотный подбор режимов их дозирования. Определить режимы, при которых обогащение популяции бактерий устойчивыми мутантами будет маловероятно, позволяет знание зависимости «резистентность – концентрация». Фармакокинетико-фармакодинамическое моделирование в динамических системах *in vitro* – это прогрессивное направление исследований, которое позволяет изучать такие зависимости в условиях меняющейся в соответствии с фармакокинетикой у человека концентрации антибиотика. Алиева Камилла Натиговна использовала данный метод для прогнозирования риска развития резистентности *Staphylococcus aureus* к линезолиду и изучения эффекта комбинации линезолида с даптомицином в отношении общей популяции и резистентной субпопуляции золотистого стафилококка. В связи с вышесказанным представленное исследование представляется весьма актуальным.

Диссертационная работа характеризуется научной новизной и имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

В результате работы была подтверждена применимость гипотезы «окна селекции мутантов» в отношении линезолида, а также его комбинации с даптомицином, и *S. aureus*. Данная гипотеза устанавливает единые закономерности развития устойчивости бактерий к антибиотикам. Увеличение её охвата может способствовать оптимизации режимов антибиотикотерапии с целью предотвращения развития резистентности бактерий.

Автор впервые установила для объектов исследования функциональные зависимости между развитием резистентности и фармакокинетико-фармакодинамическими параметрами. В результате анализа полученных зависимостей выбраны параметры, которые можно использовать для прогнозирования развития резистентности золотистого стафилококка к линезолиду. Определение пороговых значений минимальной концентрации, предотвращающей рост устойчивых мутантов, линезолида в отношении изученных штаммов *S. aureus* позволило оценить опасность селекции устойчивых мутантов других штаммов под воздействием линезолида.

Было показано, что селекцию устойчивых к линезолиду и даптомицину мутантов *S. aureus*, наблюдаемую под воздействием соответствующего антибиотика, можно предотвратить с помощью комбинирования этих препаратов. Эффект комбинации в отношении золотистого стафилококка схож с эффектом даптомицина. Были определены параметры и параметры для прогнозирования воздействия линезолида и даптомицина в комбинации на устойчивые субпопуляции *S. aureus*.

Автор отмечает перспективность применения изученной комбинации для терапии стафилококковых инфекций для снижения риска развития устойчивости *S. aureus*.

Автореферат выполнен на хорошем уровне. Содержание диссертационной работы представлено в достаточном объёме, изложено логично и грамотно. Наблюдается соответствие между выводами, основанными на результатах диссертационной работы, и поставленной целью и задачами исследования. Достоверность результатов не вызывает сомнений.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в печати (6 научных статей, 5 из них опубликованы в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов диссертационных работ) и доложены на международных конгрессах и научно-практических конференциях.

Анализ автореферата показал, 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). Алиева Камилла Натиговна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – «Химиотерапия и антибиотики».

Профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) д.м.н. (14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)	 Сергей Владимирович Яковлев
Подпись Яковлев С.В. заверяю, Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) д.м.н., профессор	 Ольга Николаевна Воскресенская

08 октября 2021 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7 (495) 6091400

E-mail: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)