

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук Литвина Александра Алексеевича, на диссертацию 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».

Актуальность исследования.

Снижение чувствительности возбудителей инфекционных заболеваний к известным антибиотикам, в том числе самым современным, сопровождается трудностями в разработке и внедрении принципиально новых препаратов. В данной ситуации особую важность приобретает оптимизация моно- и комбинированной антибиотикотерапии, направленная на предотвращение селекции устойчивых мутантов в процессе лечения и способствующая сохранению эффективности антибиотиков.

Фармакокинетико-фармакодинамическое моделирование в динамических системах *in vitro* – это один из основных методологических подходов к оптимизации антибиотикотерапии. Исследования в динамических системах позволяют изучать закономерности развития резистентности бактерий под воздействием антибиотика в концентрации, изменяющейся согласно фармакокинетике данного препарата у человека. Результаты таких исследований дают возможность прогнозировать риск развития резистентности бактерий к антибиотикам и определять режимы дозирования препаратов, потенциально препятствующих селекции устойчивых клеток.

Таким образом диссертационная работа Алиевой Камиллы Натиговны, посвящённая прогнозированию риска развития резистентности *S. aureus* к линезолиду и изучению эффекта комбинации линезолида с даптомицином в отношении общей популяции и резистентной субпопуляции золотистого стафилококка в динамической системе *in vitro*, направлена на решение актуальной проблемы.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертантом впервые установлены зависимости между селекцией устойчивых к линезолиду мутантов *S. aureus* и фармакокинетико-фармакодинамическими параметрами и определены параметры, наиболее применимые для прогнозирования эффекта линезолида на устойчивые субпопуляции *S. aureus*, – ПФК/МПК_М (отношение площади под фармакокинетической кривой изменения концентрации антибиотика к минимальной концентрации, предотвращающей рост устойчивых мутантов, присутствующих в бактериальной популяции) и $T_{>МПКМ}$ (время в % от интервала дозирования, в течение которого концентрация антибиотика превышает уровень МПК_М). Более того, впервые установлено, что применение линезолида и даптомицина в комбинации позволяет предотвратить селекцию устойчивых к ним мутантов *S. aureus*, наблюдаемую при использовании каждого из препаратов в отдельности. Также доказано, что для прогнозирования вероятности развития резистентности *S. aureus* к линезолиду и даптомицину при их сочетанном применении можно использовать параметр $T_{>МПКМ}$ и интегральный параметр ПОМПК_М (площадь, ограниченная фармакокинетическим профилем антибиотика и его МПК_М).

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Согласно полученным диссертантом результатам, гипотеза существования «окна селекции мутантов» распространяется, в дополнение к фторхинолонам, глико- и липопептидам, а также бета-лактамам, на оксазолидиноны. Это служит дополнительным свидетельством того, что резистентность бактерий к антибиотикам разных классов происходит в соответствии с одними и теми же закономерностями. Знание этих закономерностей, а также зависимостей «резистентность – концентрация» – основа оптимизации режимов антибиотикотерапии с целью борьбы с антибиотикорезистентностью.

Проведённая Алиевой К.Н. работа позволила подтвердить применимость гипотезы «окна селекции мутантов» в отношении линезолида, а также комбинации линезолида с даптомицином и *S. aureus*. Автор установила функциональные зависимости между развитием резистентности и фармакокинетико-фармакодинамическими параметрами и выбрала параметры, наиболее подходящие для прогнозирования развития резистентности золотистого стафилококка к линезолиду. На основании зависимостей для параметров с наибольшей прогностической ценностью диссертанту удалось определить пороговые значения МПК_М линезолида в отношении изученных штаммов золотистого стафилококка, которые могут быть применены для оценки возможности развития резистентности у других штаммов этого вида при монотерапии линезолидом.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертационная работа Алиевой К.Н. характеризуется традиционной структурой: введение, обзор литературы, объекты и методы исследования, результаты исследований в двух главах, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы, приложения. Диссертация изложена на 172 страницах и включает 4 таблицы, 42 рисунка и 6 приложений. Список использованной литературы представлен 243 источниками, из которых 231 – на иностранном языке.

Обзор литературы.

В обзоре литературы поднимается проблема резистентности бактерий к антибиотикам и рассматриваются пути её решения, в частности оптимизация антибиотикотерапии. Представлены основные принципы фармакокинетико-фармакодинамического моделирования в динамической системе *in vitro*. Большая часть данной главы посвящена анализу результатов фармакокинетико-фармакодинамических исследований в динамических системах *in vitro*, направленных на изучение фармакодинамики антибиотиков, процессов развития резистентности бактерий к антибиотикам,

взаимодействия линезолида с даптомицином. Именно в рамках данной темы автор провела экспериментальные исследования. Заключение обзор характеристика изучаемых антибиотиков – линезолида и даптомицина.

Обзор литературы характеризуется чёткой логикой изложения материала и позволяет получить представление о современном состоянии дел в области исследований, соответствующей теме диссертации, а также обосновать цели диссертационной работы.

Материалы и методы.

Автор приводит характеристику линезолида, даптомицина, всех изучаемых штаммов *S. aureus*, перечисляет задействованное в работе вспомогательное оборудование и используемые расходные материалы. Отдельный раздел посвящён подробному описанию условий экспериментов, в каждом случае указаны значения моделируемых фармакокинетико-фармакодинамических параметров. Приведён математический аппарат, использованный при анализе полученных данных.

Результаты.

Полученные Алиевой К.Н. результаты позволили подтвердить применимость гипотезы «окна селекции мутантов» для линезолида и *S. aureus*. Автору удалось установить зависимости между развитием резистентности *S. aureus* к линезолиду и его концентрацией, выраженной при помощи фармакокинетико-фармакодинамических параметров. Были выбраны параметры, наиболее надёжные для прогнозирования эффекта линезолида в отношении резистентных мутантов *S. aureus*, – ПФК/МПК_м и $T_{>МПК_м}$. Оценка риска развития резистентности золотистого стафилококка к линезолиду проводилась с применением порогового значения МПК_м, рассчитанного на основе выбранных параметров.

Результат проведённой оценки оказался тревожным: режим дозирования линезолида, одобренный к использованию в клинике, не гарантирует подавление селекции устойчивых в нему мутантов золотистого стафилококка. Принимая во внимание данное обстоятельство, автор

отметила целесообразность комбинирования линезолида с другими антибиотиками с целью достижения «антимутантного», то есть препятствующего росту устойчивых клеток, эффекта. На основании результатов анализа литературы было принято решение оценить «антимутантный» эффект комбинации линезолида с даптомицином. Следует отметить использованный диссертантом подход, при котором значения MPK_M антибиотиков в присутствии друг друга определялись при соотношении их концентраций, равном соотношению значений ПФК, моделируемых в динамической системе. Как показали проведённые эксперименты, сочетанное применение линезолида и даптомицина при моделировании режимов их дозирования, соответствующих клиническим, характеризуется «антимутантным» эффектом в отношении золотистого стафилококка. Такой эффект обеспечивается благодаря снижению MPK_M антибиотиков в присутствии друг друга и увеличению $T_{>MPK_M}$. Антистафилококковый эффект комбинации линезолида и даптомицина и даптомицина как более эффективного антибиотика из сочетаемых был схожим. Были найдены параметры, подходящие для прогнозирования вероятности развития резистентности *S. aureus* к линезолиду и даптомицину при их использовании в комбинации.

Обсуждение.

В обсуждении результатов автор проводит анализ установленных закономерностей и сопоставляет собственные данные с литературными. Приведённые в данной главе рассуждения подробны, логичны и лишены противоречий.

Заключение и Выводы.

В заключении кратко представлены основные достижения выполненной работы: развитие гипотезы «окна селекции мутантов» вследствие расширения её применимости и перспективность комбинации линезолида с даптомицином для терапии стафилококковых инфекций.

Сделанные Алиевой К.Н. выводы обоснованы, поскольку являются следствием анализа экспериментальных данных, и соответствуют поставленной цели и задачам исследования, а также положениям, выносимым на защиту.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

Автору следовало бы дать более подробную характеристику штаммов-объектов исследования, в первую очередь клинических изолятов. Дополнительная информация о генетике бактерий и их чувствительности к различным антибиотикам могла бы использоваться при анализе данных и обсуждении результатов экспериментов.

Изучение эффекта комбинации в отношении чувствительных и устойчивых клеток *S. aureus* проводилось лишь при одном соотношении антибиотиков в комбинации. Следовательно, нельзя исключать, что данная комбинация показала бы лучший потенциал при ином соотношении сочетаемых препаратов. Также в работе отсутствуют литературные или экспериментальные данные о механизмах взаимодействия линезолида с даптомицином, которые могли бы представлять интерес в рамках представленного исследования.

Отмеченные недочёты не снижают научной и практической ценности диссертационной работы Алиевой К.Н., а лишь указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение.

Диссертация Алиевой К.Н. является законченным научно-исследовательским трудом, выполненном на высоком профессиональном уровне. Работа содержит новые достоверные результаты, имеет логичную и целостную структуру и грамотное оформление. Полученные результаты имеют как научную, так и практическую ценность. Выводы, сделанные по результатам диссертационной работы, согласуются с поставленной целью и задачами исследования.

По результатам приведённых в настоящей работе исследований опубликовано 6 научных статей, из которых 5 – 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. Автореферат и печатные работы, опубликованные по теме диссертации, объективно отражают её содержание.

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 автор данной работы, Алиева Камилла Натиговна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – «Химиотерапия и антибиотики».

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаборатории
фармакокинетики Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
д.б.н.

 А.А. Литвин

Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация:
3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология».

Индекс, почтовый адрес места работы: 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8.
Рабочий e-mail, рабочий телефон: litbiopharm@yandex.ru, + 74956012157.

Подпись Литвина А.А. заверяю,

Учёный секретарь Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени
В. В. Закусова»,

к.б.н.

(дата)

07.10.2021



В.А. Крайнева