

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Филипповой Анны Андреевны «*Разработка метода мультиплексного определения транскриптов генов бета-лактамаз у мультирезистентных бактерий Enterobacteriaceae*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.6 – Биотехнология

Быстрый темп распространения бактериальной устойчивости является одной из серьезнейших угроз мировому здравоохранению. Для всех стратегий по борьбе с резистентностью, разработанных и утвержденных как на мировом, так и на правительственных уровнях, характерен комплексный подход, включающий не только политику по ограничению применения существующих препаратов и работы по поиску и получению новых антибактериальных агентов, но и фундаментальные исследования по изучению механизмов возникновения резистентности. Потому диссертационная работа Филипповой А.А., посвященная разработке метода определения транскриптов генов бета-лактамаз у мультирезистентных бактерий и его применению для изучения влияния бета-лактаманых антибиотиков на индукцию транскриптов генов бета-лактамаз, отвечающих за резистентность к этому классу препаратов, является, безусловно, актуальной.

Научная новизна исследования характеризуется в первую очередь достижением поставленной цели, а именно разработкой метода количественного определения мРНК бета-лактамаз на основе колориметрических биочипов низкой плотности. Кроме того, успешное применение созданного метода для изучения влияния различных бета-лактамов на транскрипцию генов бета-лактамаз у штаммов *Enterobacteriaceae*, показало перспективность использования меропенема в качестве активатора транскрипции мРНК клинически значимых бета-лактамаз у штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Все это создает важный задел для развития области исследований механизмов формирования и развития бактериальной резистентности к одному из наиболее значимых классов антибиотиков – бета-лактамам.

Важным показателем практической значимости работы является ее ориентированность на возможность применения разработанного метода в клинических условиях. Так, исследование индукции проводилось на клинических изолятах *Enterobacteriaceae* в присутствии широко применяемых бета-лактаманых антибиотиков в концентрациях, в том числе соответствующих таковым в крови человека. Универсальность разработанного метода основывается на удачном дизайне биочипов, адаптированных для лунки стандартного 96-луночного планшета.

В целом, работа выполнена на высоком уровне, о чем свидетельствует представление ее результатов в высокорейтинговых рецензируемых журналах и апробация на международных конференциях. Тем не менее, на некоторые критические замечания следует обратить внимание:

- 1) Автор отметил наличие разнонаправленного влияния антибиотиков на транскрипцию мРНК генов разных бета-лактамаз мультирезистентными бактериями. В ряде случаев наблюдалось усиление транскрипции генов бета-лактамаз, которые не проявляют активности в отношении воздействовавшего на микроорганизм антибиотика (например, ТЕМ-1 при действии цефтазидима, меропенема, азтреонама), а в некоторых экспериментах наблюдалась обратная картина. Однако объяснение этого явления автором не приведено.
- 2) Было бы важно проанализировать наличие связи между концентрацией антибиотика, его МПК в отношении исследуемого штамма и концентрацией синтезируемой мРНК генов бета-лактамаз, а также оценить динамику синтеза мРНК во времени. Это может позволить выявить роль уровня концентрации антибиотика с учетом чувствительности к нему микроба и времени экспозиции в

увеличении или уменьшении транскрипции мРНК в клетках, а также в перспективе может быть использовано для подбора дозировок ингибиторов бета-лактамаз.

- 3) В исследовании использовались штаммы *Klebsiella pneumoniae*, которые характеризуются значениями МПК бета-лактамов в значительной степени превосходящими терапевтические значения концентраций изученных антибиотиков. С позиций рациональной антибиотикотерапии в случае, если инфекция вызвана такими супер-резистентными штаммами, применение бета-лактамных антибиотиков не предусмотрено. Для повышения клинического значения результатов исследования было бы важно включить штаммы *K. pneumoniae*, которые характеризуются более низкими значениями МПК бета-лактамов.

Считаю, что несмотря на эти замечания, носящие дискуссионный характер, диссертационная работа Филипповой А.А. «Разработка метода мультиплексного определения транскриптов генов бета-лактамаз у мультирезистентных бактерий Enterobacteriaceae» является законченным исследованием, соответствующим требованиям пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова» к работам, представленным на соискание ученой степени кандидата химических наук. Соискатель Филиппова Анна Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.6 – Биотехнология.

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»

д.х.н. (1.4.3. – Органическая химия),

профессор РАН

«21» ноября 2022 г.

Адрес: 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 11, с. 1

E-mail:

Телефон: +7-(499)-246-99-80

Щекотихин Андрей Егорович

Подпись Щекотихина А.Е. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе»,

к.х.н.

Кисиль Ольга Валерьевна