

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Несчисляева Валерия Александровича на диссертационную работу Триандафиловой Галины Андреевны «Исследование биологической активности оксопроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием микробных тест-систем», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология

Актуальность темы исследования.

Современная наука и медицинская практика уделяют всё больше внимания влиянию микробиома — сообщества микроорганизмов, проживающих преимущественно в кишечнике человека, — на общее здоровье организма. Доказано, что микробиом участвует в процессах пищеварения, выработке необходимых организму веществ, выработке иммунитета и даже влияет на эмоциональное состояние и когнитивные способности. Воздействие на состав микробиома различных факторов может привести к нарушениям работы всего организма. Одним из таких факторов являются лекарственные средства. Учитывая это, разработка новых лекарственных средств должна включать оценку их воздействия на микробиом, как важный компонент человеческого организма.

Многокомпонентность микробиома и ограничения, связанные с выделением и идентификацией отдельных бактерий, не позволяют проводить скрининговые исследования большого количества веществ. Первым шагом может служить оценка активности исследуемых препаратов используя в качестве тест-системы культуры хорошо изученных бактерий, таких как *Escherichia coli*, являющихся одним из активных компонентов микробиома человека и животных. Использование генно-инженерных штаммов и современных физиолого-биохимических методов позволило автору диссертационной работы исследовать биологическую активность оксопроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений (ОАГС).

Актуальность и научная значимость избранной темы научной работы несомненны.

Достоверность и научная новизна исследования.

Достоверность проведенных исследований подтверждается воспроизводимостью результатов и использованием методов статистической обработки данных и биоинформатического анализа.

Научная новизна проведенных исследований.

1. Скрининг широкого спектра веществ позволил выявить соединения с бактериостатическими свойствами. Среди исследуемых веществ не обнаружено соединений, обладающих выраженными бактерицидными свойствами.
2. Выявлены вещества, подавляющие образование биопленок бактериями *E. coli*.
3. Использование генно-модифицированных штаммов позволило выявить отсутствие антиоксидантной активности у веществ, проявивших высокую радикалсвязывающую активность в бесклеточной среде.
4. Соединение СBR-384, обладающее бактериостатической активностью, вызывает увеличение проницаемости мембран бактерий, повышение уровня внеклеточного сульфида и глутатиона одновременно со снижением дыхательной активности бактерий.
5. Впервые получены данные о влиянии трех оксопроизводных азотсодержащих на микробиомный состав ЖКТ крыс.

Научная и практическая значимость работы.

Полученные в ходе исследований Триандафиловой Г. А. результаты вносят вклад в понимание взаимодействия оксопроизводных азотсодержащих гетероциклов с бактериями *E. coli*. Широкий ряд радикальных модификаций ОАГС позволяет в дальнейшем выбрать

оптимальные структуры, которые будут сочетать заданное влияние на микробиом с соответствующей биологической активностью.

Результаты исследования влияния трех веществ на микробиомный состав ЖКТ крыс позволяют проводить дальнейшую разработку на основе данных молекул лекарственных форм с учетом их влияния на отдельных представителей микробиомного сообщества.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа Триандафиловой Г. А. представляет собой завершенное научное исследование. Цель и задачи четко сформулированы и тесно связаны друг с другом. Автор выносит на защиту четыре ключевых положения, подробно раскрывающих суть проведенного исследования. Структура работы логична и последовательна. Изложение материала характеризуется ясностью, лаконичностью и грамотностью изложения. Каждая глава сопровождается соответствующими выводами, обобщающими полученные научные знания и практические достижения. Среди достоинств работы выделяется аргументированная оценка полученных результатов, использование современных методов исследования, а также основательность теоретического и прикладного подхода.

Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста, содержит 32 иллюстрации и 2 таблицы. Структура диссертации соответствует общепринятому плану и включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, заключение, выводы, список использованной литературы (232 источника).

Во **введении** изложена актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, обозначены положения, выносимые на защиту.

В **Главе 1 «Обзор литературы»** автором представлен обзор актуальных литературных данных, посвященный вопросам значимости микробиомного состава кишечника, его взаимодействий с лекарственными средствами. Проанализированы проведенные микробиологические исследования оксипроизводных азотсодержащих гетероциклов.

В **Главе 2 «Объекты и методы исследования»** приведено подробное описание 12 физико-химических, микробиологических, микроскопических и биоинформатических методов, использованных автором для решения поставленных задач. Раздел также включает список использованных в работе штаммов бактерий *E. coli*.

Раздел «**Результаты**» включает в себя 5 глав, которые посвящены: скринингу веществ на наличие антибактериальной активности и радикалсвязывающей активности в химических тестах; изучению влияния веществ на ростовые параметры и способность к биопленкообразованию бактерий *E. coli*, оценке генотоксического действия веществ; прооксидантной и антиоксидантной активности исследуемых веществ; исследованию воздействия двух ОАГС на энергодающие системы бактерий; изменению бактериального состава кишечника крыс под действием трех представителей ОАГС.

В **«Заключении»** автор излагает анализ результатов проведенного исследования, делает акценты на наиболее значимых моментах и приводит перспективы использования полученных данных.

«Выводы» диссертации соответствуют поставленной цели и задачам.

Вопросы и замечания.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Известно, что в микробиоте ЖКТ преобладают анаэробы, суммарно их более 90%. Почему в качестве объекта исследования были использованы факультативные анаэробные микроорганизмы? И только один вид!
2. Как можно объяснить двухфазное ингибирующее действие такого соединения, как CBR-386?
3. С чем, по мнению диссертанта, связаны изменения микробиоты, наблюдаемые в контрольной группе животных?

Заключение.

Изложенные замечания не снижают высокого уровня проделанной работы и не меняют основные выводы, сформулированные в диссертации.

На основании выполненных автором исследований решена научная задача, имеющая важное значение для прикладной микробиологии, а именно изучено изменение ростовых характеристик и экспрессии ряда генов бактерий *Escherichia coli* и состава микробиома кишечника крыс при воздействии оксипроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений, что полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в последней редакции).

Таким образом, диссертационная работа Триандафиловой Галины Андреевны, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченным научным исследованием и соответствует паспорту специальности 1.5.11. – Микробиология и требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Триандафилова Галина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – Микробиология.

Официальный оппонент:
профессор кафедры промышленной
технологии лекарств с курсом
биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермской
государственной фармацевтической
академии»,
доктор медицинских наук по специальности
03.00.07. – Микробиология
e-mail: neschislayew@gmail.com

28. октября 2025

Несчисляев Валерий Александрович

ФГБОУ ВО «Пермская государственная
фармацевтическая академия»
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2
тел.: +7 (342) 233-55-01
e-mail: perm@pfa.ru
Официальный сайт: <https://pfa.ru/>

Подпись сотрудника ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» В. А. Несчисляева заверяю:

Начальник отдела кадров

