



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

Чапаевская ул., д. 89,
Самара, 443099
тел.: (846) 374-10-01
тел./факс: (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

01.10.2025

№ 1230/40-13-4694

На № _____

от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Самарского государственного
медицинского университета»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.м.н.,
профессор И. Л. Давыдкин



ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Триандафиловой Галины Андреевны «Исследование биологической активности оксипроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием микробных тест-систем», представленную в диссертационный совет 24.1.201.03 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология

Актуальность темы диссертационной работы. Значительный прогресс в методах молекулярной биологии, произошедший в последние десятилетия, позволил переосмыслить роль кишечной микрофлоры в поддержании здоровья человека. Бактерии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приносят пользу хозяину путем повышения эффективности извлечения энергии из непереваренной пищи, защиты от патогенов и взаимодействия с иммунной и нервной системами. Исследования показывают, что изменения в составе

нормальной микрофлоры ассоциированы с различными паталогическими процессами в организме, такими как диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания. При этом важным фактором, оказывающим влияние на микробиом ЖКТ, являются лекарственные средства, используемые для лечения заболевания. Лекарства способны как подавлять жизнедеятельность отдельных групп микроорганизмов, так и способствовать увеличению их количества. Важно, что бактерии способны включать молекулы некоторых веществ в пути своего метаболизма, вызывая их модификацию. Такая модификация может привести к изменению способности вещества проникать через стенку ЖКТ в кровоток, увеличить либо уменьшить его токсичность и изменить параметры взаимодействия с молекулярной мишенью. Эффективное прогнозирование взаимоотношений организма-хозяина, кишечной микробиоты и лекарственных средств требует внедрения инновационных методик анализа и накопление знаний в этой области науки.

Диссертационная работа Триандафиловой Г.А., целью которой является изучение изменений физиологических параметров в культурах лабораторных штаммов бактерий *Escherichia coli* и состава микробиома кишечника лабораторных крыс при действии ряда оксопроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений (ОАГС) является, несомненно, актуальной.

Достоверность и новизна полученных результатов и выводов диссертации. Достоверность полученных результатов диссертации подтверждается использованием взаимодополняющих методов химии, микробиологии и молекулярной биологии, использованием современного оборудования, их воспроизводимостью и применением адекватных методов статистического анализа.

Научная новизна данного исследования заключается, прежде всего, в использовании комплекса методов оценки бактериальной реакции на воздействие потенциальных лекарственных веществ. Впервые проведено скрининговое исследование воздействия трех классов ОАГС и их ациклических аналогов на ростовые характеристики бактерий *E. coli* и

активность отдельных генов. Установлены соединения, обладающие бактериостатическим действием в отношении бактерий. Также, выявлено соединение, не влияющее на ростовые характеристики, но подавляющее способность бактерий к образованию биопленок. Показано, что испытываемые соединения не обладают генотоксическим действием.

Комплексное использование методов химии, микробиологии и генной инженерии позволило Триандафиловой Г.А. выявить вещества с высокой радикалсвязывающей активностью, не обладающие про- или антиоксидантной активностью в отношении *E. coli*.

Исследование влияния трех ОАГС на микробиом кишечника крыс показало, что соединение CBR-384, обладающее *in vitro* бактериостатическим действием в отношении *E. coli*, вызывало увеличение количества бактерий вида *Akkermansia muciniphila*, которые, по последним литературным данным, являются перспективным пребиотиком. Одновременно наблюдалось значительное снижение патогенов - *Stenotrophomonas maltophilia* и *Shigella*.

Эти данные представляют особый интерес, поскольку указывают на то, что в дополнение к специфическому терапевтическому действию CBR-384 может обладать положительным влиянием на микробиом. Однако требуются более детальные исследования в этом направлении.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы и логично вытекают из анализа данных, полученных в результате изучения литературы и проведения достаточного количества экспериментов, и соответствуют поставленным цели и задачам.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций. Значимость результатов, полученных автором, несомненна. Разработка новых лекарств с учетом их возможного влияния на микробиом кишечника – одна из важнейших задач современных микробиологии и фармакологии.

Представленный автором подход к решению данной задачи может служить фундаментом для разработки базовых скрининговых батарей методов.

Автором установлена зависимость бактериостатических и радикалсвязывающих свойств ОАГС от их класса и типа заместителей вокруг структурного ядра, что может служить основой для создания молекул с заданным сочетанием свойств.

Полученные данные о влиянии трех ОАГС на микробиомный состав кишечника крыс позволяют учитывать в дальнейшем при проведении доклинических испытаний их модулирующее воздействие на бактериальный состав ЖКТ.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Материалы диссертации обсуждены на конференциях и форумах различного уровня, а также опубликованы в виде 13 печатных работ, в том числе в 4 рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России или включены в базы данных Scopus/Web of Science.

Содержания автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Общая оценка диссертационной работы, достоинства и недостатки диссертационной работы, замечания по работе, вопросы. Диссертационная работа Триандафиловой Г.А. изложена в традиционном стиле и включает: введение, обзор литературы, описание объектов и методов исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список литературы и приложения.

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, включает 2 таблицы и 32 рисунка. Список литературы содержит 232 источника.

Во «*Введении*» автор формулирует актуальность работы, цель и задачи исследования, научную новизну и значимость работы, ее практическое значение и положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «Литературный обзор» представляет собой анализ современной научной литературы в области исследования микробиологической и антиоксидантной активности оксопроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений (ОАГС), роли микробиома в функционировании организма человека.

В Главе 2 «Объекты и методы исследования» автор дает развёрнутое описание методов, использованных для решения поставленных задач, а также приводит список использованных в работе штаммов бактерий *E. coli*.

Результаты исследований и их обсуждение изложены в 5 главах диссертации. Глава 3 посвящена определению радикалсвязывающей активности (РСА) 26 соединений с использованием двух широко известных химических тестов (DPPH и ORAC) и определению минимальной ингибирующей концентрации (МИК) веществ у бактерий *E. coli*.

Глава 4 описывает изменения в скорости роста, количестве колониеобразующих единиц и способности бактерий образовывать биопленки при воздействии 10 представителей ОАГС, выбранных на основании данных о РСА и МИК. Также приводятся результаты исследования генотоксического действия данных веществ с использованием генно-инженерного штамма *E. coli*, позволяющего определить степень повреждения бактериальной ДНК.

В Главе 5 автор приводит результаты исследования про- и антиоксидантных свойств веществ, измеряя экспрессию гена *katG*, кодирующего синтез каталазы НРІ, в отсутствие и присутствие перекиси водорода.

Глава 6 посвящена описанию результатов исследования влияния соединений СВR-384 и СВR-386 на важнейшие физиологические функции растущих *E. coli*, связанные с поддержанием мембранного потенциала и дыхательной активностью. В этих исследованиях использовались нокаут-мутанты, лишённые генов, кодирующих компоненты дыхательной цепи, - менахинона, убихинона и четырех субъединиц АТФазы. Особый интерес

представляют данные об увеличении внеклеточного сульфида в ответ на действие CBR-384 и CBR-386 и корреляции между количеством сульфида и бактериостатическим действием этих соединений. Эти данные были получены благодаря непрерывной регистрации сульфида высокочувствительным сенсором.

В главе 7 представлены результаты метагеномного анализа изменения состава микробиомов кишечника крыс при введении трех ОАГС.

Заключение по результатам экспериментальных исследований и *выводы* по диссертационной работе четко сформулированы, обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Работа производит хорошее впечатление, вопросов и замечаний не имеется.

Заключение. Диссертация Триандафиловой Г. А. «Исследование биологической активности оксопроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием микробных тест-систем» является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует п. 5 «Физиология и метаболизм микроорганизмов, в том числе физиология и физико-химические параметры роста микроорганизмов» и п. 11 «Геномный и метагеномный анализ микроорганизмов и их сообществ» Паспорта научной специальности 1.5.11. Микробиология. Актуальность рассматриваемых вопросов, новизна, достоверность, обоснованность научных положений, научно-практическая значимость полученных результатов свидетельствуют о том, что диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9–14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями и дополнениями в редакции № 1539 от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Триандафилова Г. А. заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Отзыв составлен профессором кафедры медицинской микробиологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук по специальности 03.02.03 – Микробиология, доцентом, Ляминим Артемом Викторовичем.

Диссертационная работа и автореферат обсуждены, отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры медицинской микробиологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №3 от 01.10.2025 г.).

Профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент (03.02.03 – Микробиология)

Лямин Артем Викторович

Адрес ведущей организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет». Российская Федерация, 443099, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Тел.: +7 (846) 374-10-01, e-mail: info@samsmu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

ВЕРНО

Начальник отдела кадров

« 01 » октября 2025 г.