

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой микробиологии имени академика В.М. Аристовского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Исаевой Гузель Шавхатовны на диссертационную работу Мирзоевой Фазилы Давлаталиевны «Антибактериальные, противогрибковые и антиоксидантные свойства растений рода *Allium* L., произрастающих в Таджикистане», представленной на соискателя ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – Микробиология

Актуальность темы исследования

Резистентность к антимикробным препаратам является одной из самых сложных проблем современного здравоохранения. При этом проблема возрастания устойчивости к антимикробным препаратам, включая антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противопаразитарные препараты и дезинфицирующие средства, является в настоящее время проблемой мирового сообщества. Широко распространенные болезни, такие как пневмонии, послеоперационные инфекции, диарейные инфекции, туберкулез и другие заболевания, становятся смертоносными по причине распространения устойчивости к лекарственным препаратам. Кроме того, принятая ВОЗ в 2014 году Стратегия по ликвидации туберкулеза является основным стратегическим документом, направленным на профилактику и контроль за мультирезистентными штаммами возбудителей туберкулеза. Одним из приоритетных направлений борьбы с лекарственной устойчивостью микроорганизмов является разработка новых препаратов, обладающих антимикробной активностью и имеющих иные механизмы воздействия на патогены.

Фитонциды как биологически активные вещества, образующиеся растениями, подавляют рост и размножение микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших) и играют важную роль в иммунитете растений. Некоторые из них обладают способностью губительно воздействовать на патогены человека и животных, что нашло применение в медицине. Известны препараты, получаемые из лука, чеснока, зверобоя, эвкалипта, используемые для лечения инфекционных заболеваний. Поиск новых продуцентов биологически активных веществ растительного происхождения, изучение механизмов их антимикробного действия, является одним из перспективных научных направлений.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Ф.Д.Мирзоевой «Антибактериальные, противогрибковые и антиоксидантные свойства

растений рода *Allium* L., произрастающих в Таджикистане», посвященная этим актуальным вопросам, является своевременной и оригинальной.

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

В результате проведенного Ф.Д. Мирзоевой диссертационного исследования получены новые данные о микробиологической активности некоторых широко распространённых дикорастущих и эндемичных видов рода *Allium* L., произрастающих в Республике Таджикистан.

Диссертантом впервые проведено скрининговое исследование антибактериальной и противогрибковой активности 13 широко распространённых дикорастущих и 2-х эндемичных видов рода *Allium* L., произрастающих в Республике Таджикистан.

Диссертантом впервые определено содержание биологически активных соединений в надземных и подземных частях различных видов рода *Allium* L., а также изучена корреляционная связь между содержанием фенольных соединений и антиоксидантной способностью экстрактов с их антибактериальной и противогрибковой активностью.

Диссертантом получены новые данные о наличии антибактериального эффекта экстрактов, полученных из растений рода *Allium* L., на основных возбудителей инфекций, относящихся к группе ESCAPE патогенов наиболее часто являющихся причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а именно на *S.aureus* - экстракты из *A. oschaninii* O. Fedtsch., *A. altaicum* Pall., *A. sativum* L.; на *P. aeruginosa* – экстракты из эндемичного вида *A. schugnanicum* Vved., на *K. pneumoniae*- экстракты из *A. sativum* L. и эндемичного вида *A. schugnanicum* Vved.

Впервые диссертантом экспериментально изучена и показана эффективность спиртового экстракта, полученного из луковицы *A. oschaninii* O. Fedtsch. в комбинации с изониазидом, при лечении туберкулёзной инфекции, у инбредных мышей. Получены в ходе экспериментальной инфекции данные об улучшении эффективности лечения туберкулёзной инфекции при комбинированной терапии изониазидом со спиртовым экстрактом из луковицы *A. oschaninii* O. Fedtsch по сравнению с монотерапией изониазидом.

Важным результатом является то, что экстракты различных видов растений рода *Allium* L., в частности дикорастущих видов - *A. elatum* Regel, *A. oschaninii* O. Fedtsch., *A. obliquum* L. и эндемичного вида *A. schugnanicum* Vved, обладают выраженной противогрибковой активностью, что в дальнейшем может послужить основой для разработки новых противогрибковых препаратов.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов диссертационной работы Мирзоевой Ф.Д. обусловлена рациональным дизайном исследования, большим объемом

фактического материала, использованием современных микробиологических методов исследования, корректной статистической обработкой данных.

Положения, выносимые на защиту, чётко аргументированы. Выводы научно обоснованы, подтверждены полученными экспериментальными данными и соответствуют содержанию работы.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования Мирзоевой Ф.Д. состоит в том, что данные об антимикробных свойствах растений рода *Allium* L., произрастающих в Республике Таджикистан, дополняют уже имеющиеся сведения о наличии бактерицидного и фунгицидного действия растений данного рода, произрастающих в различных регионах мира. Эти сведения позволяют в некоторой степени рассматривать актуальность разработки и создания новых альтернативных антибиотикам препаратов на основе фитонцидов.

Полученные данные экспериментальной инфекции на инбредных мышках могут быть использованы для дальнейшей разработки новых противотуберкулезных препаратов на основе комбинирования производных изоникотиновой кислоты с фитонцидами, полученными из луковицы *A. oschaninii* O. Fedtsch, обладающих большей эффективностью.

Практическая значимость диссертационной работы Мирзоевой Ф.Д. заключается в том, выявленные автором антибактериальные, антигрибковые, антиоксидантные свойства растений рода *Allium* L., эндемично произрастающие в Республике Таджикистан, могут быть использованы в качестве растительного сырья для производства новых препаратов для лечения различных инфекций.

Апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Полученные автором диссертации результаты доложены на 6 научно-практических конференциях и представлены в открытой печати: 27 публикаций, из которых 7 статей в рецензируемых изданиях, входящих в реестр, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Оценка содержания, завершенности в оформлении диссертации

Структура диссертационной работы Мирзоевой Ф.Д. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 255 источника, из которых – 86 публикации российских ученых, 3 публикации на таджикском языке, 166 – зарубежных авторов на английском языке. Материалы диссертационной работы изложены на 154 страницах компьютерного текста, иллюстрированы 16 таблицами и 17 рисунками.

В разделе «**Введение**» автор излагает актуальность темы исследования и степень её разработанности, формирует цель и задачи исследования,

описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, личное участие в получении результатов, представляет положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов.

В первой главе «**Обзор литературы**», состоящей из пяти подразделов, Мирзоева Ф.Д. дает общую характеристику растений рода *Allium* L., свойств в зависимости от региона произрастания, рассматривает свойства растений как источников антибиотиков. Диссертантом представлен подробный обзор данных изучения медицинского значения луковых растений рода *Allium* L., включая их противоканцерогенное, пищевое, декоративное значение, антибактериальную и противогрибковую активность, а также связь с антиоксидантной способностью. При характеристике антигельминтных свойств представлено действие против трипаносом и лейшманий, относящихся к Protozoa. При этом отмечается недостаточная изученность данного вопроса по данным научной литературы.

Раздел «**Результаты собственных исследований**» включает четыре главы и начинается с характеристики антибактериальных свойств дикорастущих и эндемичных видов луковых в отношении трех видов бактерий: *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*. Автором установлено, что наиболее высоким противостафилококковым действием обладают экстракты, полученные из луковиц *A. oschaninii* O. Fedtsch., *A. altaicum* Pall., и *A. sativum* L. Установлено, что эндемичные виды, по противостафилококковой активности несколько отличаются между собой. Более выраженным бактерицидным эффектом характеризуется экстракт, полученный из семян *A. Pamiricum* Wendelbo. Экстракты, извлеченные из листьев и луковиц, показывают примерно одинаковую противостафилококковую активность средней или низкой степени. При скрининге активности в отношении *P.aeruginosa* автором установлено, что экстракты, полученные из различных частей луковых растений в основном проявляют слабый или средний антисинегнойный эффект. Высокой противосинегнойной активностью характеризуется экстракт из луковицы эндемичного вида *A. schugnanicum* Vved. Полученные Мирзоевой Д.Ф. результаты позволили резюмировать, что не все изученные виды рода *Allium* L. обладают антибактериальным эффектом относительно *K.pneumoniae*. Сравнительно высоким антибактериальным эффектом против эталонного штамма *K. pneumoniae* характеризуются *A. sativum* L. и эндемичный вид *A. schugnanicum* Vved. Результаты изучения антимикробной активности против *E.coli*—основного представителя микробиоты кишечника человека — показали наличие минимального противомикробного эффекта, что позволило диссертанту сделать вывод о низкой вероятности развития дисбиотических нарушений со стороны ЖКТ в отношении *E.coli*, за исключением противомикробного действия экстрактов, полученных из семян и луковицы *A.oschaninii* O. Fedtsch.

Четвертая глава посвящена изучению противогрибковой активности луковых растений рода *Allium* L. семейства Amaryllidaceae. Исследование

проведено с применением референс штамма *Candida albicans*, без указания источника его происхождения (международной коллекции). Диссертантом показано, что спиртовые экстракты широко распространённых дикорастущих видов *A. elatum* Regel, *A. oschaninii* O. Fedtsch, *A. obliquum* L. и эндемичного вида *A. schugnanicum* Vved., обладают высокой степенью фунгицидности, а эндемичные виды - *A. schugnanicum* Vved. и *A. pamiricum* Wendelbo между собой отличаются по уровню фунгицидной активности. Вид *A. schugnanicum* Vved. проявляет выраженный противогрибковый эффект, чем *A. pamiricum* Wendelbo.

Пятая глава посвящена определению общих полифенолов и суммарных антиоксидантов в надземной и подземной частях исследуемых видов рода *Allium* L. и антиоксидантной активности. Полученные диссертантом результаты позволили сделать вывод о том, что надземные и подземные части некоторых дикорастущих и эндемичных видов рода *Allium* L., произрастающих в Таджикистане обладают различной степенью антиоксидантной активности благодаря содержанию общих полифенолов. Содержание общих полифенолов и антиоксидантная способность экстрактов, полученных из различных частей растений, также варьирует в больших диапазонах. Но при этом были выявлены прямые корреляционные связи различной силы между содержанием полифенолов, антиоксидантными способностями, противомикробными и фунгицидными свойствами.

Шестая глава посвящена изучению эффективности лука Ошанина на течение туберкулеза в ходе экспериментальной инфекции на инбредных мышцах. Исследование было проведено с применением опытной и контрольной групп животных, зараженных аэрозольно культурой *M.tuberculosis* и получавших лечение изониазидом, экстрактом лука Ошанина и комплексом изониазид +экстракт лука Ошанина. В качестве контрольных параметров эффективности терапии были изучены изменения массы селезенки и микобактериальная нагрузка легких при различных схемах лечения в динамике. В результате диссертантом было показано, что применение спиртового экстракта, полученного из луковицы *A. oschaninii* O. Fedtsch, в комбинации с изониазидом (25 мг/кг) достоверно улучшает эффективность лечения туберкулёзной инфекции у инбредных мышей, по сравнению с монотерапией изониазидом.

В разделе «**Обсуждение полученных результатов**» автор анализирует и сопоставляет с данными литературы полученные результаты, которые показывают потенциальную возможность использования данных скринингового исследования антибактериальных и антифунгальных свойств луковичных растений, как дикорастущих, так и эндемичных для Республики Таджикистан, для дальнейшей разработки на их основе антимикробных препаратов природного происхождения. Диссертант показывает эффективность использования спиртового экстракта, полученного из луковицы *A. oschaninii* O. Fedtsch., в комбинации с изониазидом для лечения туберкулёзной инфекции.

Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат диссертационного исследования Мирзоевой Ф.Д. отражает содержание, результаты работы и выводы в необходимом объеме, полностью соответствует тексту диссертации, в достаточной степени иллюстрирован рисунками и таблицами. Диссертация и автореферат оформлены согласно инструкции о порядке оформления диссертаций и автореферата диссертаций, утвержденной решением Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан от 31 марта 2022 года №3.

Соответствие специальности

По тематике, методам исследования, основным положениям и выводам, сформулированным автором, диссертация полностью соответствует специальности 03.02.03 – Микробиология.

Необходимо отметить, что диссертационная работа Мирзоевой Ф.Д. выполнена с использованием методов классической микробиологии, экспериментального биологического метода, однако хотелось бы высказать некоторые вопросы и пожелания. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В рукописи имеются стилистические ошибки и опечатки, которые не снижают научной и практической ценности диссертации.

Вопросы:

1. Какой метод был использован для исключения бактерицидного действия этилового спирта в растительных экстрактах?
2. Что являлось положительным и отрицательным контролем экстрагента?
3. Проводилось ли изучение антимикробной активности водных экстрактов, полученных из растений рода *Allium* L.?
4. Каковы перспективы дальнейшей разработки темы?

Однако следует отметить, что указанные выше замечания не принципиальны и не снижают высокого уровня диссертационной работы Ф.Д. Мирзоевой, которая является самостоятельным законченным научным исследованием, результаты которого имеют как теоретическую, так и практическую ценность.

Заключение

Диссертационная работа Мирзоевой Фазилы Давлаталиевны «Антибактериальные, противогрибковые и антиоксидантные свойства растений рода *Allium* L., произрастающих в Таджикистане», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Саторова Саидбега, при научном консультировании доктора медицинских наук Никоненко Бориса Владимировича, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей

важное значение – изучение микробиологической активности некоторых широко распространённых дикорастущих и эндемичных видов рода *Allium* L., произрастающих в Республике Таджикистан.

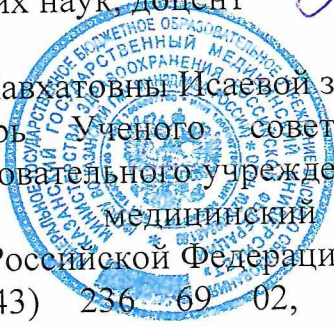
Диссертационная работа Мирзоевой Фазилы Давлаталиевны по актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям раздела 3 п. 31,34 «Порядка присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан №267 от 30 июня 2021, предъявляемым к диссертациям, а ее автор, Мирзоева Фазила Давлаталиевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Заведующая кафедрой микробиологии имени академика В.М. Аристовского
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Казань, 420012, ул. Толстого, 6/30
Телефон +7 (843) 236 52 00, факс +7 (843) 236 06 52
e-mail: guzelle.isaeva@kazanpmu.ru
доктор медицинских наук, доцент

Гузель Шавхатовна Исаева

Подпись Гузель Шавхатовны Исаевой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Казань, 420012, ул. Бутлерова, д.49,
Телефон +7 (843) 236 69 02, факс +7 (843) 236 06 52, e-
mail: science.sec@kazanpmu.ru
доктор медицинских наук,
профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич

15.03.2023г.