

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
Министерства науки и высшего образования РФ,
член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор РАН

О. А. Свитич
«03» 04 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.
Мечникова»**

**о научно-практической ценности диссертации Маруф Разан
«Изучение антибактериального действия экстрактов растений
на полирезистентные уропатогенные *E. coli*»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология
(биологические науки)**

Актуальность темы выполненной работы

В последние десятилетия проблема антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов по отношению к традиционным антибактериальным препаратам приобрела глобальный масштаб, в частности, в контексте уропатогенных бактерий, таких как *Escherichia coli*. Полирезистентные штаммы *E. coli* вызывают значительное количество инфекций мочевыводящих путей (ИМП), что представляет серьезную угрозу для здоровья человека, особенно с учетом их способности быстро адаптироваться и вырабатывать новые механизмы устойчивости.

Актуальность представленной работы обусловлена необходимостью разработки новых альтернативных методов лечения, не только из-за снижения эффективности существующих антибиотиков, но и ввиду значительного сокращения темпов создания новых синтетических препаратов. В этой связи важным направлением становится исследование антибактериального потенциала растительных экстрактов, что может обеспечить эффективные и безопасные решения для борьбы с устойчивыми бактериями.

Изучение антимикробной активности растительных экстрактов в отношении полирезистентных уropатогенных *E. coli* (УПЭК) представляется особенно значимым, поскольку открытие новых источников натуральных антибактериальных средств может стать ключевым моментом в разработке инновационных методов лечения ИМП и минимизации рисков возникновения новых механизмов резистентности. Таким образом, результаты настоящей работы должны внести вклад в расширение возможностей борьбы с полирезистентными инфекциями.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Маруф Разан выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, направлена на решение актуальной научной задачи по изучению антибактериального действия растительных экстрактов и имеет большое значение для разработки новых подходов к терапии ИМП, что является приоритетным направлением в сфере практического здравоохранения.

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

Впервые исследован антибактериальный эффект экстрактов растений сумаха и заатара по отношению к УПЭК. Оценено антибактериальное действие водно-спиртового экстракта гвоздики по отношению к УПЭК, что ранее не изучалось в этом контексте. Впервые изучен синергический эффект экстракта гвоздики, экстракта сумаха и антибиотиков по отношению к УПЭК и выявлено, что экстракты гвоздики и сумаха проявляли синергический антибактериальный эффект по отношению к УПЭК в сочетании с нитрофурантоином или друг с другом. Впервые изучена антибактериальная активность наночастиц серебра (AgNPs), изготовленных из различных растительных экстрактов (гвоздики, заатара, крапивы, лимонной вербены и зеленого чая) по отношению к УПЭК, причем AgNPs из заатара синтезированы впервые. Впервые использована модель личинок *Galleria mellonella* для исследования токсичности экстракта сумаха и его способности снижать патогенность УПЭК.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов диссертационного исследования Маруф Разан обеспечивается объемом проведенных исследований, использованием современных методов, адекватных поставленным задачам, и применением методов статистической обработки данных.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Учитывая продолжающийся рост устойчивости патогенных бактерий к антибиотикам, использование лекарственных растений становится многообещающей стратегией в борьбе с этой проблемой. Разработка

антибактериальных препаратов на основе растительных экстрактов является выгодным подходом с точки зрения экономической рентабельности и экологической безопасности. При этом использование лекарственных растений в питании служит не только доступной добавкой к пище, а может стать эффективной профилактической мерой против ИМП.

В данном исследовании продемонстрированы антибактериальные свойства экстрактов трех лекарственных растений — сумаха, гвоздики и заатара — по отношению к антибиотико-устойчивым штаммам УПЭК и изучено их влияние на различные биологические процессы и характеристики бактериальных клеток. Отмечена выраженная противoadгезивная активность сумаха в отношении УПЭК, что делает его перспективным для дальнейших исследований. Кроме того, выявлено синергическое взаимодействие сумаха и гвоздики с нитрофурантоином, а также между собой, что открывает возможности для создания комбинированной терапии, которая может обеспечить воздействие сразу на несколько мишеней в бактериальной клетке, уменьшая риск развития резистентности бактерий к лекарственным препаратам.

Личный вклад автора

В процессе выполнения диссертационной работы автором проведен всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. На основе данного анализа были определены цели и задачи работы, а также разработан план исследования. Автор самостоятельно разработал протоколы экспериментов и подготовил материалы для статистической обработки данных. Все этапы сбора, обработки и интерпретации данных были также выполнены автором самостоятельно. По результатам проведенного исследования автором подготовлены и опубликованы научные статьи.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Использование результатов данной работы может значительно способствовать разработке новых методов лечения ИМП, а также созданию новых пищевых продуктов или добавок, содержащих растительные экстракты с антибактериальными свойствами. Эти подходы могут помочь снизить риск развития устойчивости к антибиотикам, поскольку фитохимические вещества, содержащиеся в растениях, обеспечивают меньшую вероятность формирования резистентности у бактерий по сравнению с традиционными антибиотиками.

Синергическое действие сумаха и гвоздики с нитрофурантоином, а также между собой, открывает перспективы для создания комбинированной терапии, направленной на различные мишени в бактериальной клетке. Это позволит не только повысить эффективность лечения, но и уменьшить риск появления устойчивых к лекарствам штаммов бактерий. Результаты работы могут быть использованы как основа для дальнейших исследований и разработки инновационных препаратов на основе растительных экстрактов.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Опубликованные работы и содержание автореферата полностью соответствуют основным положениям текста диссертационной работы.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к рукописям диссертации. Структура диссертации состоит из следующих основных разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Объем диссертации – 137 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 18 рисунками, 10 таблицами. Библиографический список содержит 251 источник.

Во введении освещена актуальность исследования и степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту и данные об апробации работы.

В первой главе представлен обзор литературы, посвященный УПЭК и ИМП. Рассматриваются УПЭК как главные возбудители ИМП, факторы их вирулентности и механизмы устойчивости к антибиотикам, что подчеркивает актуальность поиска новых методов лечения. Обсуждаются подходы к антибактериальной терапии и роль лекарственных растений, таких как сирийский сумах (*Rhus coriaria* L.) и гвоздика (*Syzygium aromaticum* L.), в профилактике и лечении инфекций. Рассмотрены также зеленосинтезированные AgNPs как перспективные антибактериальные агенты. Таким образом, в главе представлены современные данные о полирезистентных бактериях и альтернативных методах лечения вызываемых ими заболеваний.

Во второй главе описаны все материалы и методы, используемые при выполнении исследований. Методы включали различные эксперименты *in vitro* для оценки антибактериальной активности растительных экстрактов, а также *in vivo* с использованием модели личинок *Galleria mellonella*.

В третьей главе представлены результаты исследования и их обсуждение. Описаны результаты водно-спиртовой экстракции растений, проанализирован профиль чувствительности к антибиотикам у УПЭК, включая MAR-индекс и выявление МЛУ штаммов. Проведена оценка результатов антибактериального скрининга экстрактов растений *in vitro*, включая данные диффузионного метода в агаровых лунках и определения минимальных ингибирующих (МИК) и минимальных бактерицидных (МБК) концентраций. Рассмотрены результаты агглютинации дрожжей, адгезии к полистиролу и влияние экстрактов на морфологию УПЭК. Кроме того, проанализированы результаты длительного

воздействия экстракта сумаха на чувствительность УПЭК к антибиотикам и синергии между экстрактами и антибиотиками. Завершает главу анализ результатов исследований *in vivo* с использованием *Galleria mellonella* и данные о биосинтезе, характеристике и антибактериальном скрининге зеленосинтезированных наночастиц AgNPs.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Результаты и практическая значимость выводов не вызывают сомнений, цели и задачи соответствуют требованиям.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Работа отличается целостностью, соответствием содержания диссертации автореферату, опубликованным научным работам и паспорту научной специальности 1.5.11 Микробиология.

К замечаниям, не влияющим на общую оценку работы, относятся следующие:

1. Термин «дрожжеподобные грибы» по отношению к *C. albicans* устарел, эти эукариоты теперь отнесены к истинным дрожжам/дрожжевым грибам.
2. Термин «синергетический» для характеристики комбинированного воздействие препаратов некорректен; в данном контексте корректно использование термина «синергический».

По представленной диссертационной работе имеются следующие вопросы:

1. Каков предполагаемый механизм антибактериальной активности эффективных растительных экстрактов в отношении УПЭК?
2. Какие параметры следует проработать для получения наночастиц с антибактериальной эффективностью из растений, из которых успешно были синтезированы частицы в данном исследовании?

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

В рамках диссертации опубликовано 7 научных работах, 2 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 4 статьи в журналах из перечня международной базы цитирования (WoS и Scopus), и 1 тезисы в материалах конференции.

Заключение

Диссертационное исследование Маруф Разан «Изучение антибактериального действия экстрактов растений на полирезистентные уропатогенные *E. coli*» является законченной научно-квалификационной работой по специальности 1.5.11 Микробиология, в которой содержится новое решение научной задачи по предотвращению развития лекарственной устойчивости уропатогенных бактерий, что имеет важное значение для практического здравоохранения. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, согласно п.2.2 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»», утвержденного Ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от

22.01.2024 г., а её автор, Маруф Разан, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 Микробиология.

Отзыв подготовлен доктором биологических наук, профессором, заведующей Лабораторией физиологии грибов и бактерий Арзуманян Верой Георгиевной. Отзыв обсужден и одобрен на Ученом Совете ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова от 17.03.2025 г., протокол № 3.

Зав. лабораторией физиологии грибов
и бактерий ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
105064, Российская Федерация, г. Москва,
Малый Казенный переулок, д.5а,
тел. +7 (495) 917-09-03
e-mail: veraar@mail.ru

доктор биологических наук
(1.5.11 - Микробиология), профессор

Арзуманян Вера Георгиевна

*Подпись доктора биологических наук, профессора Арзуманян Веры Георгиевны
заверяю:*

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова»

105064, Российская Федерация, г. Москва,
Малый Казенный переулок, д.5а,
тел. +7 (495) 917-49-00
e-mail: mech.inst@mail.ru



Васильева А.В.

« 03 » 04 2025 г.