

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Волкова А.Г.  
«Клинико-микробиологическая характеристика абдоминальной  
хирургической инфекции и ее этиотропная терапия»

Вторичный перитонит является непосредственной причиной смерти более, чем у 50% больных, оперированных на органах брюшной полости (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2006; Савельев В.С. и соавт., 2007; 2013). В этой связи, управление тяжелой интраабдоминальной инфекцией остается серьезной проблемой, стоящей перед хирургами и врачами интенсивной терапии, так как в последние годы наблюдается выраженная тенденция к росту антибиотикоустойчивости ее ведущих возбудителей (Dupont H., 2007; Herzog T. et al., 2010). Отсутствие эффективных антибиотиков требует поиска и создания новых веществ с принципиально новыми механизмами действия.

В этом контексте большой интерес представляют низкомолекулярные пептидные соединения биологического происхождения, устойчивость к которым у бактерий, как правило, не формируется. Проведенными ранее исследованиями (Малеева Л.И. и др., 1982; Печеркина С.А. и др., 1982) была обнаружена антибактериальная активность препаратов человеческого лейкоцитарного интерферона. Детальный экспериментальный анализ этого феномена показал, что антимикробное действие таких препаратов не связано с проявлением активности самого интерферона, а обусловлено наличием в их составе низкомолекулярных пептидов, синтезируемых лейкоцитами одновременно с интерфероном (Korobov et al., 1985; 1988). Изучение специфической активности этих пептидов *in vitro* подтвердило их антимикробное действие на ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий (Волкова Л.В., 2004). Однако, оценки клинической значимости эффективности лейкоцитарных пептидов *in vivo* до настоящего времени проведено не было.

Учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование Волкова А.Г., посвященное разработке проблемы повышения эффективности лечения абдоминальных хирургических инфекций посредством использования комплекса антибактериальных пептидов, синтезируемых лейкоцитами человека в процессе вирусиндуцированного интерфероногенеза, является чрезвычайно актуальным.

Представленные в автореферате диссертации материалы свидетельствуют о большом объеме выполненных автором исследований (244 пациента, 249 штаммов бактерий) с использованием современных и традиционных методов, способствовавших адекватному решению поставленных задач: автором изучен спектр микроорганизмов и определен уровень антибиотикоустойчивости бактериальных штаммов, выделяемых из операционных материалов при перитонитах, осложняющих хирургическое вмешательство по поводу острого аппендицита, холецистита, панкреатита. Следует особо отметить выявленные автором различия частоты встречаемости основных возбудителей инфекционных осложнений в трех исследованных группах, определенных с учетом первичной хирургической патологии, показавшие, что при остром холецистите почти в два раза чаще выделяются бактерии *E. coli*, а при осложнении панкреатита - *Streptococcus* spp. К сожалению, из представленного материала непонятно, были ли эти различия статистически значимыми, так как при утвердительном ответе они могли бы найти отражение в выводах, либо они повторяют известные ранее данные по микробному пейзажу больных с абдоминальной хирургической инфекцией, что имеет важное значение для выбора антибактериальной тактики.

Исследованиями автора работы установлена антибактериальная активность комплекса низкомолекулярных лейкоцитарных пептидов в отношении доминантных видов бактерий, выделенных из экссудатов больных с перитонитом после различных оперативных вмешательств. Показано, что ингибирование роста большинства исследованных бактериальных штаммов достигается при концентрации антибактериального пептидного комплекса, равной 2000 УЕ/мл. Особенно интересными представляются данные по оценке эффективности противомикробного действия пептидного комплекса при экспериментальном перитоните. Учитывая, что в клинических условиях почти в 50% случаев из операционного материала выделяли ассоциации бактерий, моделирование перитонита, обусловленное микст-культурой, позволило более адекватно оценить антибактериальное действие тестируемого препарата. В этой связи следует отметить, что несомненной заслугой автора является разработка способов моделирования экспериментального перитонита и профилактики спонтанно возникающего острого перитонита у экспериментальных животных.

В методическом отношении работа выполнена вполне корректно. Выборки объектов исследования репрезентативны по объему. На оригинальные методические разработки оформлены две заявки на патенты РФ.

Практическая значимость исследования определяется, в первую очередь, выявленной антибактериальной эффективностью лейкоцитарного пептидного препарата при лечении экспериментального перитонита у животных, что может служить основанием для внедрения его в лечебную практику. Следует также отметить, что разработка новых методологических подходов к созданию моделей экспериментального перитонита с целью оценки эффективности разрабатываемых новых антибактериальных препаратов, представляет несомненный интерес, как в теоретическом, так и в практическом плане, во многом определяя решение очень сложных и насущных прикладных задач хирургии.

Есть несколько незначительных замечаний, касающихся оформления и использованной терминологии. На мой взгляд, употребление термина "патогенные микроорганизмы" в отношении выделяемых при абдоминальной хирургической инфекции бактерий *E. coli*, *Klebsiella* spp. и др. не совсем корректно, так как в данном случае, в основном, это представители эндогенной микробиоты, которых относят к группе условно-патогенных микроорганизмов (есть, действительно, патогенные штаммы *E. coli*, например, возбудители острых кишечных инфекций). На Рис. 2 и 3 не понятно обозначение осей, на с. 15 утверждается, что "бактерии вида *E. coli* ... обладают чувствительностью к пептидному комплексу в 100% случаев, но из представленных данных (Рис. 4 и Рис. 5) уровень этой чувствительности не обозначен.

При прочтении автореферата возникает ряд вопросов:

1. Что является основным источником обсеменения брюшной полости после оперативного вмешательства и чем объяснить множественную лекарственную устойчивость эндогенных штаммов бактерий?

2. Требуется конкретизация вывода 2, поэтому необходимо уточнение: 1) как была определена антибиотикочувствительность выделенных штаммов (в методах и материалах это не отражено), и 2) к каким антибиотикам было выявлено увеличение устойчивости бактерий и было ли оно статистически значимым?

3. Каков на Ваш взгляд (гипотетически) механизм антимикробного действия пептидного комплекса, синтезируемого лейкоцитами человека?

Высказанные соображения и вопросы носят уточняющий характер, как и пожелания по представлению результатов, и не умаляют достоинств данной научной работы, как полностью соответствующей требованиям и критериям действующего Положения о порядке присуждения ученой степени кандидата наук.

Таким образом, диссертационная работа Волкова А.Г. **«Клинико-микробиологическая характеристика абдоминальной хирургической инфекции и ее этиотропная терапия»**, посвященная таким актуальным вопросам клинической медицины, как создание и доклиническое изучение нового лечебного препарата с антимикробной активностью и апробации новых методов его оценки, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.01.17 –хирургия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Старший научный сотрудник лаборатории  
молекулярной микробиологии и биотехнологии  
ФГБУН ИЭГМ УрО РАН  
Доктор медицинских наук

Кузнецова Марина Валентиновна

(614081, г. Пермь, ул. Голева, 13  
Тел.: (342)212-44-76;  
mar@iegm.ru.

«30» мая 2016 года

