

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 999.095.03, созданного на базе Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Тверского государственного технического университета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Института биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета

от «17» апреля 2019 года, протокол № 14

О присуждении Островскому Константину Петровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка водосовместимых форм антибиотиков рифамицинового ряда и исследование их биологических свойств» в виде рукописи по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики, биологические науки, принята к защите «13» февраля 2019 года, протокол № 3, диссертационным советом Д 999.095.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук (125047, Москва, Миусская площадь, 9, приказ о создании диссертационного совета от «28» сентября 2016 года № 1172/нк).

Соискатель Островский Константин Петрович, «11» февраля 1989 года рождения, гражданин Российской Федерации, в 2011 году окончил Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации.

Был прикреплен соискателем без освоения программы подготовки научно-педагогических кадров в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» в 2016-2018 году.

Работает в должности научного сотрудника лаборатории систем доставки в Обществе с ограниченной ответственностью «Технология лекарств».

Диссертация выполнена в лаборатории систем доставки Общества с ограниченной ответственностью «Технология лекарств» и в лаборатории фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Научные руководители: 1) доктор химических наук, Гельперина Светлана Эммануиловна, гражданка Российской Федерации, начальник лаборатории систем доставки Общества с ограниченной ответственностью «Технология лекарств»; 2) доктор биологических наук, Переверзева Элеонора Рафаиловна, гражданка Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Официальные оппоненты:

- доктор биологических наук, профессор Ефременко Елена Николаевна, гражданка Российской Федерации, заведующая лабораторией экобиокатализа кафедры химической энзимологии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва;
 - доктор медицинских наук Можожина Галина Николаевна, гражданка Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва,
- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, профессором Луценко Сергеем Викторовичем, заведующим кафедрой биотехнологии Института трансляционной медицины и биотехнологии, указала, что диссертационная работа Островского Константина Петровича является завершённой научно-квалификационной работой, и по актуальности вопроса, новизне полученных данных, высокой практической значимости, объёму исследований и современному методическому уровню полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 01.10.2018), а соискатель Островский Константин Петрович достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики (отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры биотехнологии Института трансляционной медицины и биотехнологии «14» марта 2019 года, протокол № 6).

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 статьи. Общий объём составляет 19 страниц (1,19 печатных листа). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (PubMed, Scopus). Работы опубликованы с соавторами, во всех из них соискатель является главным автором. Личный вклад соискателя составляет 80% и состоит в разработке концепции исследования, постановке задач, выполнении экспериментальных исследований и интерпретации полученных результатов. Соискателем опубликовано 5 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. Монографий, патентов, депонированных рукописей соискатель не имеет.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Островский К.П.,** Осипова Н.С., Ванчугова Л.В., Шипуло Е.В., Переверзева Э.Р., Трещалин И.Д., Максименко О.О., Гельперина С.Э. Использование белков для повышения растворимости рифапентина в воде // Хим.-фарм. журнал. 2016. Т. 50. № 6. С. 39-44. (Scopus)
2. **Островский К.П.,** Переверзева Э.Р., Трещалин И.Д., Осипова Н.С., Трещалин М.И., Возняковская Е.В., Балабаньян В.Ю., Максименко О.О., Гельперина С.Э. Токсикологическое исследование внутривенной формы рифапентина // Антибиотики и химиотерапия. 2016. Т. 61. № 7-8. С. 15-21. (PubMed)

3. **Островский К.П.**, Осипова Н.С., Ванчугова Л.В., Шипуло Е.В., Потапов В.Д., Переверзева Э.Р., Трещалин И.Д., Максименко О.О., Гельперина С.Э. Эффективность внутривенной формы рифапентина на модели экспериментального туберкулеза у мышей // Хим.-фарм. журнал. 2017. Т. 51. № 7. С. 54-59. (Scopus)

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, все положительные. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии. В отзыве доктора химических наук, члена-корреспондента Российской академии наук Варфоломеева Сергея Дмитриевича, руководителя отдела биокатализа и физической химии биопроцессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук в качестве замечания отмечено, что по автореферату не ясно влияние маннита на достигнутое содержание антибиотика в суспензии. В отзыве кандидата химических наук Горшковой Марины Юрьевны, ведущего научного сотрудника лаборатории «Химии полиэлектролитов и медико-биологических полимеров» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева Российской академии наук в качестве замечаний было отмечено, что: в автореферате нет обоснования выбора белков для солюбилизации антибиотиков; следовало бы подробнее привести условия получения лекарственных форм; не ясно, что служило критерием стабильности суспензий; не ясно, как отделяли водную фазу для определения в ней антибиотика, и почему растет содержание в водной фазе (таблица 1); в таблице 2 на с. 10 нет условий статистической обработки данных. В отзыве кандидата химических наук Гусева Дмитрия Васильевича, старшего научного сотрудника лаборатории химического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» в качестве замечания отмечено, что в тексте автореферата отсутствуют условия получения и анализа лекарственных форм. В отзыве доктора фармацевтических наук Блынской Евгении Викторовны, заведующей лабораторией готовых лекарственных форм Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» в качестве замечаний отмечено, что на с. 1 в третьем абзаце следовало бы точнее указать литературные данные о растворимости рифапентина, а также следовало бы указывать происхождение штамма *M. tuberculosis*, на котором испытывали эффективность. В отзыве доктора химических наук Кускова Андрея Николаевича, исполняющего обязанности заведующего кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева в качестве замечаний отмечено, что: следовало бы приводить результаты измерений размеров частиц, а также визуализацию электронной микроскопией; ресуспендируемость следовало бы оценивать измерением размеров частиц; следовало бы определять поверхностные заряды частиц в суспензиях; следовало бы оценивать влияние ультразвука на стабильность белка и антибиотика; следовало бы использовать одинаковых животных в токсикологическом эксперименте, или оба вида для оценки острой и хронической токсичности; на с. 12 следовало бы конкретнее указать биохимические показатели, не только говоря об отклоняющихся. Отзыв доктора биологических наук, доцента Сухенко Людмилы Тимофеевны, профессора кафедры биотехнологии, зоологии и аквакультуры

биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет» замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что в ведущей организации проводятся научные исследования по смежным тематикам, а официальные оппоненты являются признанными экспертами, активно работающими в областях биотехнологии, антибиотиков и химиотерапии, близких к тематике диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана научная концепция получения водосовместимых лекарственных форм малорастворимых антибиотиков рифамицинового ряда – рифапентина и рифаксимины – на основе белков (альбумин человеческий сывороточный, желатин сукцинизированный, казеина натриевая соль);
- разработана лабораторная методика получения водосовместимых лекарственных форм рифапентина и рифаксимины;
- доказаны преимущества разработанных лекарственных форм по сравнению с применяемыми в настоящее время.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- обосновано применение технологии получения водосовместимых форм рифапентина и рифаксимины на основе белков;
- изложены гипотезы о механизмах, стабилизирующих водосовместимые формы;
- получены значения констант взаимодействия между рифапентином и рифаксимином и белками, а также показана взаимосвязь между взаимодействием антибиотиков с белками и стабильностью водосовместимых форм;
- показано, что введение белка в состав лекарственной формы не влияет на антибактериальное действие рифапентина.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработаны водосовместимые формы антибиотиков рифапентина и рифаксимины, пригодные для внутривенного введения; предложена методика получения таких лекарственных форм, позволяющая осуществить масштабирование на промышленном оборудовании; представлены методические рекомендации для дальнейшего развития технологии и применения полученных препаратов в медицине; показана повышенная безопасность (сниженная кардио- и гастроинтестинальная токсичность) водосовместимой внутривенной формы рифапентина по сравнению с перорально вводимой субстанцией.

Результаты работы могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в научных и образовательных организациях, а также на предприятиях фармацевтической промышленности, имеющих технологическое оборудование для получения лиофилизированных инъекционных форм антибиотиков, в частности, в Акционерном Обществе «Р-Фарм».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- достоверность полученных результатов обеспечена использованием экспериментальных методов, соответствующих современному научному уровню;

- экспериментальные данные получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях, применена надлежащая статистическая обработка данных;
- теоретическое обоснование работы построено на известных проверяемых фактах, доказательных экспериментах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;
- выводы диссертации обоснованы и согласуются с современными представлениями о разработке и анализе лекарственных препаратов, оценке их биологической активности.

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах процесса: поиске и анализе научной литературы, постановке основных задач исследования, разработке основных методов экспериментов и их проведении, подготовке публикаций по теме диссертации, личном участии в апробации.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой изложены новые научно обоснованные технологические разработки, имеющие важное значение для производства парентеральных форм малорастворимых лекарственных веществ. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) в части п. 3 «...создание эффективных композиций биопрепаратов и разработка способов их применения» и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики в части п.п. 6, 7 «создание прогрессивных лекарственных форм химиотерапевтических средств», «изучение токсикологических свойств химиотерапевтических препаратов в эксперименте».

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании «17» апреля 2019 года, протокол № 14, диссертационный совет принял решение присудить Островскому Константину Петровичу ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 8 докторов наук по научной специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 22, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

Ученый секретарь диссертационного совета

