

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Островского Константина Петровича на тему: «Разработка водосовместимых форм антибиотиков рифамицинового ряда и исследование их биологических свойств», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики

### **Актуальность темы исследования**

Соискатель решает, безусловно, актуальные задачи. С одной стороны – глобальная проблема туберкулеза, с другой стороны – нехватка прогрессивных лекарственных форм, которых столь остро не хватает для лечения этого заболевания. Так как туберкулез является одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний, то для повышения степени эффективности его лечения необходимы инновационные разработки, которые включают не только поиск новых молекулярных мишеней и более активных субстанций, но и оптимизацию уже имеющихся препаратов. Следует иметь в виду, что потенциал старых лекарственных препаратов еще не исчерпан: часто виной недостаточной эффективности или большого количества побочных эффектов является неоптимальное биораспределение, проистекающее, в свою очередь, из физико-химических свойств лекарственного вещества.

Так, например, рифапентин, антибиотик рифамицинового ряда, обладает высокой бактерицидной активностью в отношении микобактерий, локализованных как внутри, так и вне эукариотических клеток, является эффективным средством для лечения туберкулеза; в частности, он обладает преимуществом перед рифампицином (препаратом I ряда для лечения лекарственно-чувствительных форм туберкулеза), что обусловлено его более высокой ингибирующей активностью в отношении *M. tuberculosis* и более длительным периодом полувыведения. С другой стороны, с этой точки зрения определенный терапевтический интерес вызывает другой труднорастворимый антибиотик рифамицинового ряда: рифаксимин, обладающий широким спектром действия в отношении многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, однако его потенциальное применение ограничено крайне низкими показателями биодоступности. Актуальность данной работы обусловлена получением внутривенных лекарственных форм противотуберкулезных антибиотиков рифапентина и рифаксимины – которые сами по себе весьма гидрофобны и по настоящий момент применяются только перорально.

Экспериментальные задачи отвечают поставленной цели работы.

### **Научная новизна исследований**

Предложенная соискателем лекарственная форма рифапентина, а также рифаксимины, была получена впервые. Несмотря на то, что технология солюбилизации альбумином уже разработана некоторое время назад (препарат «паб-паклитаксел»), для рифамицинов она еще не применялась. Кроме того, соискатель в качестве альтернативы использует и другие белки, помимо альбумина. Сведения о взаимодействии этих белков с антибиотиками, безусловно, оригинальны и ценны.

Биологические исследования для внутривенной формы рифапентина также были проведены впервые. Важен тот факт, что белки не оказали неблагоприятного влияния на активность антибиотика – несмотря на то, что явление снижения активности в присутствии белков достаточно давно было известно для многих антибиотиков.

### **Научно-практическая значимость**

Работа имеет, главным образом, практическое значение. Оно заключается в создании альтернативного пути введения рифамициновых антибиотиков – например, в случае невозможности перорального приема.

Успех разработанной технологии говорит о перспективе белков взамен синтетических поверхностно-активных веществ в качестве солюбилизаторов малорастворимых в воде лекарственных средств. Можно полагать, что данный технологический подход довольно универсален и может оказаться пригодным для лекарственных средств других классов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Надлежащая математическая обработка данных, публикация автором результатов научных исследований в рецензируемых научных журналах, апробация на конференциях различного уровня являются достаточными критериями достоверности работы.

### **Структура и объем работы**

Работа по объему материала и порядку его изложения соответствует стандартам оформления диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

К недостаткам автореферата следует отнести следующие:

- С. 1, третий абзац. Было бы более корректно говорить, что растворимость рифапентина в воде не менее 1 мг/мл, а указывать конкретный порядок величины, если она была известна из литературы.
- В разделе об эффективности желательно указывать, откуда (из чьей коллекции) был взят штамм *M. tuberculosis* H37Rv.


Сделанные замечания незначительны и не снижают достоинства работы.

На основании автореферата можно сделать заключение, что диссертационная работа соответствует паспорту специальности научных

работников 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»;

Работа соответствует п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, 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.


Заведующая лабораторией  
готовых лекарственных форм  
Федерального Государственного  
Бюджетного Научного Учреждения  
«Научно-исследовательский  
институт фармакологии  
имени В.В. Закусова»,  
(499)151-1881  
e-mail: zakusovpharm@mail.ru  
доктор фармацевтических наук,  
шифр - 14.04.01 –  
Технология получения лекарств.

  
Блынская Евгения Викторовна

“05” апреля 2019 г.

Подпись Блынской Е.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБНУ  
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
кандидат биологических наук,



  
Крайнева В.А.