

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Островского К.П. «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

Туберкулёз относится к категории социально-значимых заболеваний, представляющих серьезную опасность для населения. Тревогу у медиков вызывает тот факт, что в последнее время появляется множество новых форм возбудителя этого заболевания, плохо или совсем не поддающихся лечению имеющимися в настоящее время противотуберкулёзными препаратами. Следует отметить, что применяемые препараты имеют массу побочных эффектов, что затрудняет применение и снижает их эффективность.

В этой связи тема диссертационной работы К.П.Островского представляется крайне актуальной. Работа посвящена разработке водосовместимых форм антибиотиков рифампицинового ряда и исследованию их биологических свойств. Объектами исследования служили трудно растворимые в водных растворах антибиотики: рифапентин, обладающий высокой бактерицидной активностью относительно микобактерий, и рифаксимин, проявляющий бактерицидные свойства к широкому спектру грамотрицательных и грамположительных бактерий, который, однако, в силу крайне низкой биодоступности применяется только для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта.

Задача состояла в создании лекарственной формы антибиотика, в частности, рифапентина, для внутривенного введения, с целью расширения области его применения, для обеспечения возможности лечения этим препаратом пациентов с сопутствующими острыми заболеваниями ЖКТ или в случае плохой переносимости этого антибиотика.

Для получения инфузионных форм этих антибиотиков была применена технология солюбилизации с участием белков, а именно: человеческого сывороточного альбумина (ЧСА), желатина, модифицированного сукцинильными группами, и казеина в форме натриевой соли, с использованием двух технологических подходов: метода наноосаждения и метода гомогенизации. Максимально подробно в автореферате описаны методы получения водосовместимой формы и определение физико-химических свойств полученного препарата в случае рифапентина. Наиболее эффективным был признан метод ультразвуковой гомогенизации с использованием в качестве солюбилизатора альбумина или казеината натрия. Общее содержание рифапентина в образцах суспензии при этом достигало 10 мг/мл, а размер частиц 500 нм.

Из изложенного **не ясно** влияние маннита на содержание антибиотика в суспензии, поскольку на стр. 9 автореферата приводится величина содержания антибиотика (кстати, не указано, что это на мл суспензии) в присутствии 5% маннита, равная 10 мг/мл, что не отличается от таковой, на стр. 8, полученной в отсутствие маннита.

В случае другого антибиотика – рифаксимины наиболее эффективным методом оказался метод наноосаждения, а наиболее эффективным солюбилизатором – казеинат натрия. В этих условиях общее содержание рифаксимины в суспензии достигало 2,91 мг/мл, а в водной фазе -1,16 мг/мл, что превышает в 1000 и 600 раз, соответственно растворимость этого антибиотика в воде.

На основании исследования физико-химических характеристик полученных водосовместимых препаратов этих антибиотиков высказано предположение, что «образование водосовместимой формы обусловлено преимущественно коллоидной стабилизацией антибиотиков белками».

При исследованиях *in vivo* на мышах убедительно доказано, что по противотуберкулёзной активности инъекционные препараты рифапентина не уступают пероральным препаратам, а при дозе 20 мг/кг даже несколько превосходят их.

При исследовании токсикометрических показателей было установлено, что токсические дозы ЧСА- рифапентина для мышей при внутривенном введении, по крайней мере, на порядок выше, чем при пероральном применении, что обеспечивает достаточную терапевтическую широту инъекционного препарата, поскольку лечебная доза в случае мышей составляет 20 мг/кг.

На основании прижизненных и патоморфологических исследований было установлено преимущество внутривенной формы рифампентина, которое заключается в заметном снижении токсического воздействия на печень подопытных животных и полном отсутствии кардио- и гастроинтестинальной токсичности.

Таким образом, можно говорить об успешной разработке способа создания водосовместимого препарата для лечения туберкулёза, отличающегося наряду с высокой эффективностью отсутствием ряда побочных действий. Однако тот факт, что введение этого препарата должно осуществляться внутривенно, наряду с преимуществами **несет некоторое ограничение в возможности применения** такого препарата в силу повышенных требований к условиям такого применения, поскольку требуется наличие специальных навыков для внутривенного введения. А поскольку лечение туберкулёза протекает в течение длительного времени (до 6 месяцев), то внутривенное введение противотуберкулёзных препаратов должно будет осуществляться длительно и ежедневно, что потребует использования специальных приспособлений (катетеров) и медперсонала для бережного сохранения вен пациентов. Этот факт просто нужно будет учесть на практике.

В целом представленная диссертационная работа Островского К.П. соответствует паспортам специальностей 03.01.06– Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – химиотерапия и антибиотики, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой отражено получение растворимых и стабильных форм антибиотиков, применение которых может быть сопряжено с повышением эффективности их действия и снижением токсического воздействия на организм человека. Диссертационная работа Островского К.П. по актуальности выбранной тематики исследования, объёму выполненных экспериментальных работ, новизне полученных результатов, значимости разработанных научных положений и публикаций по полученным результатам полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842. Автор диссертации Островского К.П. заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – химиотерапия и антибиотики.

Руководитель отдела биокатализа и физической химии
биопроцессов Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН,
член корреспондент РАН, доктор химических наук
22 марта 2019 г.

Варфоломеев
Сергей Дмитриевич

Москва, 119334, ул. Косыгина, 4, (499)137-64-20 sdvarf@sky.chph.ras.ru

Собственноручную подпись
сотрудника Варфоломеева
удостоверяю З.И. Канцелярия

