

федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

УТВЕРЖДАЮ

Проректор
по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор


Секачева М.И.

« 22 » марта 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на диссертацию Островского Константина Петровича на тему: «Разработка водосовместимых форм антибиотиков рифамицинового ряда и исследование их биологических свойств», представленную 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

Лечение инфекционных заболеваний – одна из наиболее сложных задач современной медицины. Однако за последние десятилетия было открыто лишь небольшое количество новых антибиотиков, более эффективных против инфекций, в частности, туберкулеза. По этой причине необходимы альтернативные стратегии, заключающиеся, например, в создании улучшенных лекарственных форм уже известных субстанций антибиотиков.

Рассматриваемая диссертационная работа посвящена получению внутривенной водосовместимой формы противотуберкулезного антибиотика рифамицинового ряда – рифапентина, а также родственного ему антибиотика рифаксимины, который, в силу крайне низкой растворимости в воде и биодоступности, в настоящее время используется только против желудочно-кишечных инфекций.

Внедрение инновационных технологических подходов – создание систем доставки, различные методы повышения растворимости, солюбилизация высокомолекулярными биосовместимыми соединениями – позволяет расширить показания к применению подобных лекарственных субстанций, обеспечить альтернативные пути введения, улучшить профиль биораспределения.

Выполненное диссертантом исследование, таким образом, способно внести значимый вклад в решение актуальных вопросов в сфере промышленности и медицины.

Научная новизна исследований

Автором впервые получены внутривенные формы рифапентина и рифаксимины на основе белков, не требующие при этом добавления органических растворителей и синтетических поверхностно-активных веществ в композицию. Было изучено взаимодействие между этими антибиотиками и белками – человеческим сывороточным альбумином, сукцинированным желатином и казеинатом натрия, входящими в состав полученных форм.

Впервые изучена противотуберкулезная активность внутривенной формы рифапентина. Показано, что, несмотря на связывание с белком, рифапентин не утрачивал своей противомикробной активности, что характерно для многих антибиотиков.

Впервые изучена острая и хроническая токсичность водосовместимой формы рифапентина. Показано, что разработанная внутривенная форма рифапентина отличается отсутствием гастроинтестинальной токсичности и

меньшей кардиотоксичностью, по сравнению с перорально введенной субстанцией.

Личный вклад автора диссертации состоит в поиске и анализе научной информации, постановке задач исследования, планировании и проведении экспериментов, обработке и интерпретации экспериментальных данных, а также в написании трех научных статей. Личный вклад автора в выполнении исследования составляет более 80%.

Оценка содержания диссертации и автореферата

Структура и объем диссертации замечаний не вызывает. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, описание объектов и методов исследования, результаты и их обсуждение, общие выводы и указатель цитируемой литературы (184 источника, в том числе 145 публикаций на иностранном языке). Работа иллюстрирована 24 рисунками и 53 таблицами.

Введение четко формулирует актуальность проблематики диссертационной работы, ее цель и задачи, отмечает научную новизну и практическую значимость исследования. Обзор литературы, написанный четким и ясным языком, в достаточной степени освещает современное состояние дел в исследуемой области. В методическом разделе работы приведены все использованные в диссертации экспериментальные и статистические методы, достаточно подробно описанные.

Основные результаты, полученные автором, состоят в следующем:

- Разработаны методы получения водосовместимых форм антибиотиков, позволяющие достичь общего содержания рифапентина и рифаксимиона в суспензии около 10 и 3 мг/мл, соответственно. Показано, что для рифапентина это метод ультразвуковой гомогенизации с применением в качестве стабилизатора человеческого сывороточного альбумина или казеината натрия. Для рифаксимиона наилучшим является метод

наноосаждения в присутствии казеината натрия. Размеры частиц в этих случаях не превышают 300-700 нм, что позволяет осуществлять внутривенное введение.

- Проведена оценка воспроизводимости технологических условий получения разрабатываемых лекарственных форм. Показано, что разработанные технологии хорошо воспроизводятся в лабораторном масштабе.
- Изучено взаимодействие между белками и антибиотиками. Установлено, что рифапентин образует сравнительно непрочные комплексы с человеческим сывороточным альбумином, сукцинилированным желатином и казеинатом натрия (константы ассоциации $\sim 10^3$ - 10^4 л/моль), а рифаксимин – с казеинатом натрия (константа ассоциации $\sim 10^5$ л/моль).
- Изучена эффективность внутривенной формы рифапентина на модели экспериментального туберкулеза мышей. Показано, что в дозах 5 и 10 мг/кг внутривенная форма равноэффективна перорально вводимой субстанции, а в дозе 20 мг/кг ее эффективность достоверно превышает эффективность субстанции.
- Изучена острая и хроническая токсичность внутривенной формы рифапентина. Показано, что величина максимальной переносимой дозы более чем на порядок превышает лечебные дозы. Профили токсического действия перорально вводимой субстанции и внутривенной формы близки. Преимущество внутривенной формы рифапентина заключается в ослаблении гепатотоксических свойств антибиотика и отсутствии кардио- и гастроинтестинальной токсичности.

Диссертация написана грамотным научным языком с использованием научной терминологии, результаты представлены достаточным количеством рисунков и таблиц, что облегчает их наглядное восприятие.

Представленные в работе данные обсуждены детально и всесторонне, с привлечением данных литературы. Интерпретация результатов работы и

сделанные на их основе выводы корректны и убедительны. Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, базируются на статистически грамотном анализе большого экспериментального материала, логично вытекают из основных положений работы и демонстрируют ее итоги.

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует содержанию диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

На примере антибиотиков рифапентина и рифаксими́на показана применимость «технологии *nan*» относительно данных классов веществ, научно обоснованы выбранные методы получения лекарственных форм. Определены константы образования комплексов между белками и антибиотиками и сделаны соответствующие выводы о предполагаемых механизмах повышения растворимости и коллоидной стабилизации антибиотиков. Создание альтернативного пути введения антибиотиков устраняет недостатки, обусловленные физико-химическими свойствами субстанций, такие, как достаточно длительное всасывание из желудочно-кишечного тракта, сильное влияние состава употребляемой пищи на всасывание. Успех разработанной технологии говорит о перспективе белков взамен синтетических поверхностно-активных веществ в качестве солюбилизаторов малорастворимых в воде лекарственных средств.

Практическим результатом диссертационного исследования явилась разработанная коллоидная форма рифапентина для парентерального введения с повышенной эффективностью и сниженной токсичностью. Продемонстрировано, что в результате применения разработанного технологического подхода может быть существенно повышена биосовместимость рифаксими́на, что, помимо основного назначения – лечения желудочно-кишечных инфекций, потенциально создает возможность его внутривенного применения для терапии туберкулеза. Разработанная технология может в перспективе оказаться применимой в отношении большого количества

активных фармацевтических субстанций, для которых целесообразна разработка инъекционных форм.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Исследования по теме диссертации выполнены на современном научном уровне с использованием соответствующих методов исследования. Эксперименты на животных проводились с использованием представительных групп. Цель работы достигнута, поставленные задачи решены. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, теоретически обоснованы и подтверждены экспериментально, корректно обработаны с использованием современных методов статистического анализа. В соответствии с указанными обстоятельствами достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

По результатам диссертационной работы опубликовано три статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты работы представлены на пяти научных конференциях. Содержание публикаций достаточно полно отражает содержание диссертации.

В целом диссертационная работа производит очень хорошее впечатление. При ее рассмотрении существенных недостатков не выявлено; теоретические, методические и практические результаты диссертации не вызывают возражений. По диссертационной работе имеются следующие **замечания**:

1) Отсутствуют данные о фармакокинетике новой лекарственной формы рифапентина, для которой изучалась эффективность и токсичность. Если такое исследование не проводилось, вероятно, данные имеются в литературе для аналогичных лекарственных форм, чтобы сделать некоторые предположения?

2) Отсутствует экономическая оценка разработанной технологии. Насколько «окупится» внутривенная форма рифапентина или рифаксимины по сравнению с традиционной пероральной?

Тем не менее, сделанные замечания не затрагивают принципиальных положений, развиваемых автором в диссертации, и не снижают общей положительной оценки рецензируемой диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Островского Константина Петровича на тему: «Разработка водосовместимых форм антибиотиков рифамицинового ряда и исследование их биологических свойств», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно обоснованные технологические разработки, имеющие существенное значение для промышленности и медицины.

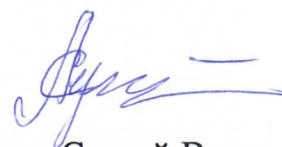
Диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) в части п. 3 «...создание эффективных композиций биопрепаратов и разработка способов их применения» и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики в части п.п. 6, 7 «создание прогрессивных лекарственных форм химиотерапевтических средств», «изучение токсикологических свойств химиотерапевтических препаратов в эксперименте».

Диссертация соответствует п. 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 на диссертацию Островского К.П. рассмотрен и утвержден на заседании кафедры биотехнологии Института трансляционной медицины и

биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет) (протокол №6 от 14.03.2019 г.).

Заведующий
кафедрой биотехнологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор биологических наук,
профессор



Луценко Сергей Викторович

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1
Телефон: (495) 609-14-00 (доб.32-08)
E-mail: svlutsenko57@mail.ru

Подпись д.б.н., профессора Луценко С.В. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук,
профессор



Воскресенская О.Н.