

ОТЗЫВ

официального оппонента 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

Согласно оценке ВОЗ, в мире в 2017 г., туберкулезом заболело около 10,8 млн человек. Несмотря на то, что Российская Федерация входит в число 18 стран с наибольшим бременем туберкулеза, число заболевших туберкулезом в нашей стране составляет лишь 1,1% от общего числа расчетных случаев заболевания туберкулезом в мире, а показатель заболеваемости снизился до 48,3 на 100 тыс. Однако на эпидемический процесс отрицательно влияет развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции с ростом числа и доли пациентов с ко-инфекцией (ВИЧ-туберкулез). Поэтому решение проблемы туберкулеза остается приоритетной задачей. Противотуберкулезная химиотерапия является основным компонентом лечения больных туберкулезом и предполагает длительное применение оптимальной комбинации лекарственных препаратов. Одновременное использование в схемах лечения большого количества препаратов может снижать приверженность к лечению пациента, ухудшать переносимость препаратов и увеличивать частоту нежелательных побочных реакций. Одним из путей снижения полипрагмазии является использование в схемах лечения препаратов пролонгированного действия, таких как рифапентин. По противотуберкулезной активности рифапентин сопоставим с рифампицином, при этом имеет в 5 раз больший период полувыведения. Рифапентин и его активный метаболит накапливаются вне- и внутриклеточно, в основном в макрофагах, причем в большей концентрации (в 4-5 раз), чем рифампицин, что делает возможным использование рифапентина как для лечения активного туберкулеза (в интенсивной и фазе продолжения), так и для терапии латентной туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Существенным недостатком субстанции рифапентина является ее низкая растворимость в воде, что накладывает ограничения на получение лекарственных форм на ее основе.

Рифамициновый антибиотик рифаксимин применяется только против желудочно-кишечных инфекций в силу крайне низкой биодоступности. Создание парентеральной формы позволило бы расширить область его применения.

Подобные труднорастворимые лекарственные соединения бросают вызов современной фармацевтической промышленности и медицине. По этой причине, как отмечает автор диссертации, применяются различные методы улучшения растворимости, смачиваемости и скорости растворения. Наиболее

интересны биотехнологические приемы, в частности, применение природных соединений в качестве солюбилизаторов, в данной работе – белков. Это одновременно отвечает поставленной задаче получения водорастворимой или коллоидной лекарственной формы, пригодной для внутривенного введения, и решает вопрос о биосовместимости. К тому же, транспортная функция белков способна обеспечить более эффективное действие лекарственного вещества.

Создание инновационных лекарственных форм с улучшенным биораспределением существующих антибиотиков, и, в частности, рифампицинового ряда, является актуальной задачей.

Научная новизна исследований

Автор впервые применил технологию солюбилизации белками относительно труднорастворимых антибиотиков рифампицинового ряда. В результате были получены коллоидные формы рифапентина и рифаксимины с субмикронными размерами частиц, предполагающими внутривенное введение. Автором сопоставлено влияние различных белков на растворимость в воде и стабильность водных суспензий этих антибиотиков.

Впервые изучено взаимодействие указанных антибиотиков с человеческим сывороточным альбумином, сукцинированным желатином и казеинатом натрия. Установлено, что образование водосовместимых форм обусловлено преимущественно коллоидной стабилизацией за счет белков.

Была показана более высокая эффективность коллоидной формы рифапентина относительно экспериментального острого туберкулеза в сравнении с субстанцией. При этом наличие достаточно большого количества белка в композиции не снизило активности рифапентина.

Автором впервые изучена острая и хроническая токсичность рифапентина, вводимого парентерально без добавления органических растворителей. Показано, что водосовместимая форма рифапентина, стабилизированная альбумином, при парентеральном введении отличается отсутствием гастроинтестинальной токсичности и меньшей кардиотоксичностью по сравнению с перорально введенной субстанцией.

Научно-практическая значимость

Результаты работы имеют значение для решения ряда теоретических вопросов, однако, в большей степени, представляют практическую ценность для медицинской биотехнологии и направлены на прикладное использование для получения инновационных лекарственных форм. Предложенные автором методические решения делают реальным их использование в практических целях создания водорастворимых форм антибиотиков рифамицинового ряда, а также, возможно, и других малорастворимых лекарственных субстанций различных классов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Обоснованность научных положений диссертации, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна подтверждены выбранным методологическим подходом, достаточным объемом выполненных исследований, проверкой полученных результатов с использованием экспериментальных исследований на лабораторных животных. Исследования по теме диссертации выполнены на современном научном уровне с использованием прогрессивных методов исследования и надлежащей статистической обработкой данных.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа К.П. Островского имеет структуру, общепринятую для диссертаций. Работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание объектов и методов исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, список использованной литературы и приложение. Материалы диссертации изложены на 162 страницах, содержат 53 таблицы и 24 рисунка. Список литературы включает 184 источника, в том числе 145 на иностранном языке.

Обзор литературы можно разбить на логически следующие друг за другом части: краткое рассмотрение патогенеза туберкулеза и оценка глобальной проблемы, связанной с этим заболеванием; классификация существующих противотуберкулезных антибиотиков и синтетических средств; рассмотрение инновационных технологий для получения улучшенных форм противотуберкулезных препаратов.

Экспериментальная часть также достаточно четко структурирована. Можно выделить «технологическую» часть, где автор описывает собственно разработку получаемых им водосовместимых форм рифамицинов, и «биологическую» часть, где рассматривается специфическая активность и общая токсикология водосовместимой формы рифапентина в опытах на лабораторных животных.

К недостаткам работы следует отнести следующие:

- Некорректно использовать термин «внутривенная форма рифапентина», который периодически появляется в разных разделах диссертации. Правильно - водосовместимая форма рифапентина для парентерального введения.
- В обзоре литературы (стр.14) неудачно приведены показатели заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации «в настоящий момент» и ссылкой на данные за 2011 год (ссылка №21). Различия существенны: 80 на 100 тысяч в 2011 году против 48,3 в 2017 году!
- Некорректно сформулированы высказывания о том, что за последние 30 лет не были внедрены новые субстанции

противотуберкулезных препаратов (стр.23). На сегодняшний день арсенал противотуберкулезных препаратов заметно расширился за счет препаратов фторхинолонового ряда, перхлорона, линезолида, бедаквилаина, даламида. Тем более, что ниже автор ссылается на новый режим химиотерапии с использованием выше указанных препаратов.

- В главе 3.2 подробно изучено влияние вспомогательных веществ и факторов на растворимость рифапентина. Аналогичных исследований в отношении рифаксимиона не приведено.
- В токсикологическом исследовании желательным было бы провести изучение аллергенности и иммунотоксичности водосовместимой формы антибиотиков, стабилизированной белками, тем более что в лимфоидных органах отмечены морфологические признаки антигенного раздражения, или сослаться на имеющиеся литературные данные для аналогичных форм.
- В главе «Заключение» высказывание о перспективах применения водосовместимой формы рифаксимиона для терапии туберкулеза преждевременна, т.к. оценки специфической активности данного препарата не проводилось. Однако автор такой задачи в отношении рифаксимиона в данном исследовании не ставил.

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

Общая характеристика

Представленная диссертация К.П. Островского выполнена на достаточно высоком научно-техническом уровне и обладает новизной, теоретической и практической значимостью.

Основные положения диссертационной работы представлены в трех статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, изложены в докладах на пяти конференциях различного уровня. Содержание публикаций достаточно полно отражает содержание диссертации.

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует содержанию диссертации.

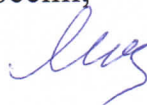
Выводы, сделанные в диссертации, следуют из изложенных результатов, и соответствуют поставленным в работе задачам.

Представленная к защите работа по обоснованности суждений, достоверности выводов, научно-практической значимости соответствует основным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно обоснованные технологические разработки, имеющие существенное значение для промышленности и медицины.

Рецензируемая 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».

Диссертация соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, 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.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
инфекционной иммунологии, патологии и
биотехнологии ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии и
инфекционных заболеваний» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Г.Н. Можокина

Подпись Г.Н. Можокиной удостоверяю.

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
д.м.н.



А.Г. Самойлова

20 марта 2019 г.

Можокина Галина Николаевна, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук.

Адрес места работы: г. Москва, ул. Достоевского, д.4
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Рабочий телефон: 8 (495) 6884185

e-mail: mojokina@mail.ru