

Заключение диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени доктора наук

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 08 октября 2019 г., № 18.

О присуждении Захарову Андрею Владимировичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Эффективность лечения туберкулёза лёгких с устойчивостью возбудителя к изониазиду и экспериментальное обоснование эффективности применения наночастиц серебра» по специальностям: 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 11 июня 2019 г. (протокол заседания № 15) диссертационным советом Д 001.052.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ №2397-1758 от 07.12.2007 г., срок полномочий совета установлен на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утверждённой приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59, и соответствует требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, приказ №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Захаров Андрей Владимирович, 1959 года рождения. Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Ретростернальная лимфотропная химиотерапия больных деструктивным туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза» защитил в 2009 г. в диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», работает

заведующим отделением лёгочного туберкулёза для лечения психических больных Ярославской областной клинической туберкулёзной больницы. Имеет внешнее совместительство - ассистент кафедры фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета.

Диссертация выполнена на кафедре фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета.

Научные консультанты:

Эргешов Атаджан Эргешович, доктор медицинских наук, профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза, директор.

Хохлов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, Ярославский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой клинической фармакологии.

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский университет имени Н.И.Пирогова МЗ РФ, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой.

Коломиец Владислав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Курский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, профессор.

Рачина Светлана Александровна, доктор медицинских наук, Российский университет дружбы народов, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева, профессор, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского, город Саратов, в своём положительном заключении, подписанном Морозовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой фтизиатрии, Решетько Ольгой Вилоровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой фармакологии, указала, что



диссертационное исследование Захарова А.В. заслуживает положительную оценку по актуальности исследования, научной новизне, практической значимости. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Захарова А.В. нет.

Ведущая организация отмечает, что работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность полученных результатов подтверждается корректным использованием современных методов статистической обработки полученных данных на большом клиническом и экспериментальном материале.

В отзыве ведущей организации определена значимость полученных автором результатов для развития науки и практики. В диссертации Захарова А.В. предлагается новое направление в решении важнейшей научно-практической проблемы современной фтизиатрии - повышение эффективности лечения туберкулёза за счёт использования наночастиц серебра, обладающих выраженным ингибирующим влиянием на лекарственно чувствительные и на резистентные штаммы МБТ (к изониазиду, рифампицину, стрептомицину) в монорежиме, а также усилением противотуберкулёзного эффекта при совместном применении с изониазидом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации: Научно обоснованная в экспериментах *in vitro* и *in vivo* противотуберкулёзная эффективность наночастиц серебра даёт основание рекомендовать их для клинического исследования с последующим включением в стартовые режимы химиотерапии туберкулёза с неустановленной чувствительностью МБТ, так и в лечении больных с различными спектрами устойчивости МБТ.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Захарова Андрея Владимировича на тему: «Эффективность лечения туберкулёза лёгких с устойчивостью возбудителя к изониазиду и экспериментальное обоснование эффективности применения наночастиц серебра», представленная к защите

на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема по повышению эффективности лечения больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя путём научного обоснования эффективности и безопасности применения наночастиц серебра в эксперименте.

В заключении сказано, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму клинических и экспериментальных исследований, научно-методическому уровню, структуре и объёму диссертация Захарова Андрея Владимировича соответствует требованиям пункта 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены на совместном заседании кафедр фтизиатрии и фармакологии, протокол №4/1 от 3.09.2019. Отзыв утверждён проректором по научной работе, кандидатом медицинских наук Федонниковым Александром Сергеевичем.

Соискатель имеет 63 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 42 работы, общим объёмом 926 (107,6 ус. п. л.), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 14 работ. Имеет 1 патент на изобретение. В соавторстве издана 1 монография.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению туберкулёза лёгких с устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифампицину, а также экспериментальным исследованиям эффективности применения в лечении туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя наночастиц серебра. В статьях



обсуждается противотуберкулёзная активность наночастиц серебра на возбудителя туберкулёза с различными спектрами устойчивости в экспериментах *in vitro*, эффективность применения наночастиц в комплексной химиотерапии экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёза *in vivo*, изучение токсикологических характеристик наночастиц серебра, в том числе, в сочетании с химиопрепаратами в режиме длительного применения. В публикациях также освещаются вопросы клинико-рентгенологических и бактериологических особенностей туберкулёза, вызванного возбудителем с устойчивостью к изониазиду и другим препаратам, при сохраненной чувствительности к рифампицину.

Опубликованные работы отвечают теме диссертационного исследования и в полном объёме раскрывают её содержание.

В диссертации нет недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах.

Личный вклад соискателя составляет более 90% и состоит в поиске и анализе литературных источников, проведении ретроспективных исследований по сбору и анализу клинического материала, планировании и непосредственном проведении экспериментальных исследований, проведении научного и статистического анализа полученных результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций, подготовке и оформлении иллюстративного материала и самостоятельного написания всех разделов диссертации, а также всех научных публикаций по теме исследования.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. НАНОКОМПОЗИТ «ISONIAZIDI+Ag» в лечении туберкулёза *in vitro*, *in vivo* (Экспериментальное исследование). Монография. // Кибрик Б.С., Захаров А.В., Крейцберг Г.Н. – Ярославль: Изд-во «ЯрМедиаГруп», 2010. – 190 с.
2. Захаров А.В., Кибрик Б.С., Павлов А.В. Эффективность лечения экспериментального туберкулёза с использованием наночастиц

серебра/А.В. Захаров, Б.С. Кибрик, А.В. Павлов //Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. - №4. – с.151-152.

3. Экспериментальное обоснование преодоления резистентности возбудителя туберкулёза наноккомпозитом изониазида и наночастиц серебра/ Б.С. Кибрик, А.В. Павлов, А.В. Захаров, Г.Н. Крейцберг//Экспер. и клинич. фармакология. - 2011. – том.74, №4. – с. 24-26.
4. Новые подходы к лечению больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра/ Б.С. Кибрик, А.В. Павлов, А.В. Захаров, О.Ю. Соснина//Туберкулёз и болезни лёгких, 2011. - №11. – с.37-41.

На диссертацию и автореферат Захарова А.В. поступило 7 отзывов, все положительные:

от Асеева Александра Владимировича, доктора медицинских наук - Тверской государственной медицинской университет, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Баласанянц Гоар Сисаковны, доктора медицинских наук, профессора - Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, кафедра фтизиатрии, доцент;

от Дурнева Андрея Дмитриевича, доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН – Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова, директор;

от Звартау Эдвина Эдуардовича, доктора медицинских наук, профессора - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П.Павлова, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой;

от Козлова Романа Сергеевича, доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН - Смоленский государственный медицинский университет, ректор;

от Тюренкова Ивана Николаевича, доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН - Волгоградский государственный медицинский



университет, кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой;

от Шовкун Людмилы Анатольевны, доктора медицинских наук, профессора – Ростовский государственный медицинский университет, кафедра туберкулёза, заведующая кафедрой.

Отмечено, что диссертационное исследование Захарова А.В. отвечает самым высоким требованиям новизны научного исследования. Практическая значимость диссертационной работы соискателя неоспорима. Наиболее важные и значимые результаты получены диссертантом по итогам экспериментальных исследований. Несомненным успехом исследования является открытие синергического характера взаимодействия наночастиц серебра с химиопрепаратами, позволяющий повышать эффективность химиотерапии туберкулёза и снижать риски формирования резистентных штаммов. В условиях прогрессирующего роста лекарственной устойчивости МБТ научное обоснование высокой противотуберкулёзной активности наночастиц серебра является чрезвычайно значимым и востребованным научно-практическим достижением. Выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертационном исследовании открывают новое направление в решении проблемы повышения эффективности лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Не исключено, что на этом пути могут быть найдены ответы на многие другие актуальные вопросы современной фтизиатрии, в частности, лечения микобактериозов, повышения эффективности лечения абациллярного туберкулёза и превентивной химиотерапии у больных ВИЧ-инфекцией.

Вопросов и замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

На основании научных положений и выводов, изложенных в автореферате, можно заключить, что диссертационная работа Захарова Андрея Владимировича соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

**Диссертационный совета отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** и научно обоснована в эксперименте новая научная концепция повышения эффективности лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя путём применения принципиально новых препаратов на основе наночастиц серебра;

**предложены** и научно обоснованы оригинальные научные гипотезы об альтернативных к действию химиопрепаратов, независимых от наличия и спектра лекарственной устойчивости возбудителя, механизмах антибактериального действия наночастиц серебра, основанные на результатах большого количества экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, а также высокоинформативных данных, полученных с использованием атомно-силовой микроскопии;

**доказана** высокая ингибирующая активность наночастиц серебра против возбудителя туберкулёза с сохранённой чувствительностью к химиопрепаратам и различными спектрами лекарственной устойчивости; ингибирующее действие нанокompозита на основе наночастиц серебра составило на изониазид-устойчивые штаммы МБТ 87,2%, экспериментально доказано выраженное синергическое взаимодействие наночастиц серебра с противотуберкулёзными препаратами, что определяет перспективность использования предложенной идеи в повышении эффективности лечения и профилактики туберкулёза, в том числе, у больных с ВИЧ-инфекцией; экспериментально установлены минимальные подавляющая и бактерицидная концентрации наночастиц серебра – 2,5-10 мкг/мл, которые совпадают с



данными зарубежных авторов; экспериментально установлена эффективная химиотерапевтическая доза наночастиц серебра, позволяющая рассчитать лечебную дозу у человека, которая составила 2,0 – 2,5 мкг/кг.

**введены** новые подходы к пониманию альтернативного, физико-химического механизма антибактериального действия наночастиц серебра, независимого от наличия и спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** универсальные ингибирующие свойства наночастиц серебра на возбудителя туберкулёза, связанные с непосредственным повреждающим действием на клеточную оболочку МБТ, что делает наночастицы серебра одинаково эффективными как на лекарственно-чувствительные, так и на лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя;

**применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы** современные технологии микробиологических исследований, а также, уникальные возможности атомно-силовой микроскопии, позволившие установить характер повреждающего действия наночастиц на возбудителя туберкулёза;

**изложены** доказательства того, устойчивость возбудителя туберкулёза к изониазиду на 20% снижает показатели эффективности лечения и на 50% повышает риск формирования туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью; изложены доказательства ингибирующей активности наночастиц серебра против МБТ независимо от наличия и спектра её лекарственной устойчивости;

**раскрыты** взаимосвязи устойчивости возбудителя туберкулёза к изониазиду с высоким риском формирования множественной лекарственной устойчивости и ассоциированной устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам; раскрыты наиболее вероятные механизмы противотуберкулёзного действия наночастиц серебра на

возбудителя туберкулёза, связанные с повреждением структур клеточной стенки возбудителя;

**изучены** особенности течения туберкулёза лёгких и эффективность его лечения при устойчивости возбудителя к изониазиду и другим препаратам при подтвержденной чувствительности к рифампицину; изучены в эксперименте возможности применения наночастиц серебра для повышения эффективности лечения туберкулёза, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя; изучены токсикологические характеристики наночастиц серебра, в том числе, в сочетании с противотуберкулёзным препаратом изониазидом в режиме длительного применения; изучена и доказана эффективность применения наночастиц серебра на модели экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёза у животных; предложены результаты экспериментальных исследований, которые позволяют модернизировать подходы к лечению и профилактике туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены новые подходы** к повышению эффективности лечения туберкулёза лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием инновационных нанотехнологий;

**определены перспективы** использования наночастиц серебра в лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза, в том числе, с возможностью профилактики рецидива заболевания путём воздействия на дормантные формы возбудителя и достижения биологической санации;

**создана модель** эффективного применения полученных результатов в лечении туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя;

**представлены** патент на изобретение и монография по теме диссертационного исследования.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**



**для экспериментальных работ** результаты получены на современном сертифицированном оборудовании, в соответствии с полным соблюдением требований приказов МЗ РФ по правилам надлежащей лабораторной практики и регламентами по работе с экспериментальными животными, показана воспроизводимость исследований в различных условиях; проведено достаточное количество клинических и экспериментальных наблюдений;

**теория** согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации и смежным отраслям науки, построена на проверяемых данных и фактах, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины;

**идея базируется** на анализе большого количества отечественных и мировых научных публикаций, а также обобщения мирового опыта лечения туберкулёза;

**использованы** отечественные и мировые литературные данные по изучению и лечению туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя, а также результаты экспериментальных исследований по применению наночастиц серебра с антибактериальной целью; использован отечественный и мировой опыт по изучению токсикологии нанопрепаратов; полученные результаты согласуются с данными ранее проведённых исследований по рассматриваемой тематике;

**установлено** качественное и количественное совпадение полученных авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные по применению предлагаемых нанопрепаратов в лечении и профилактике туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя;

**использованы** современные методики сбора и обработки полученных результатов с последующей обработкой путём применения параметрической и не параметрической статистики и графического представления результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии на всех этапах подготовки и проведения научно-исследовательской работы –

формулировании идеи, цели и задач исследования, разработке и оформлении протоколов клинического и экспериментального исследований, заполнения баз данных, проведении экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, статистического анализа полученного материала, обсуждения, интерпретации данных и подготовке публикаций результатов исследования. Диссертация, автореферат и все научные публикации написаны автором лично.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линией, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальностей 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертационное исследование Захарова А.В. на тему: «Эффективность лечения туберкулёза лёгких с устойчивостью возбудителя к изониазиду и экспериментальное обоснование эффективности применения наночастиц серебра», представленное на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой в результате проведённых автором исследований содержится решение важной научно-практической проблемы – совершенствование лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя путём научного обоснования эффективности и безопасности применения наночастиц серебра в эксперименте, что имеет важное значение для развития медицинской науки и фтизиатрии, фармакологии, клинической фармакологии в частности.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму клинических и экспериментальных исследований, научно-методическому уровню, структуре и объёму диссертационное исследование Захарова А.В.



соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

На заседании 08 октября 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Захарову Андрею Владимировичу учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия и 5 докторов наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: за – 24, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя диссертационного совета Д 001.052.01,  
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
доктор мед. наук, профессор  
Демихова Ольга Владимировна



Учёный секретарь диссертационного совета Д 001.052.01,  
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
доктор мед. наук  
Юхименко Наталья Валентиновна  
08.10.2019 г.

