

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ

Минздрава России)

Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023  
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00

E-mail: [tgmu@tyumsmu.ru](mailto:tgmu@tyumsmu.ru)

ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859

ИНН/КПП 7203001010/720301001

№ \_\_\_\_\_  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ г.

## УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научно-  
исследовательской работе и  
инновационной политике ФГБОУ ВО  
Тюменский ГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук

И.М. Петров

\_\_\_\_\_ 2019 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Крючкова Василия Борисовича «Исследование цефоперазона в биологических объектах методами электрофореза», представленной в диссертационный совет Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

**Актуальность темы выполненной работы.** Проведенные диссертантом исследования безусловно актуальны и определяются широким применением цефоперазона, как важного представителя цефалоспориновых антибиотиков (ЦФА) в медицинской практике, а также распространенностью различных побочных эффектов и аллергических реакций при использовании препарата. Диагностика отравлений затруднительна в связи с нехарактерной картиной при интоксикации антибиотиком. Поэтому основным доказательством причины отравления являются результаты химико-токсикологического исследования. Важнейшей задачей в хирургической практике, с целью предотвращения послеоперационных осложнений, является обоснование применения

антибиотика и контроль за уровнем содержания его в тканях операционного поля пациентов. Аналитический обзор литературы диссертации показывает необходимость проведения исследований по изолированию антибиотика из биологического материала, его идентификации и количественного определения в условиях скрининга и подтверждающего анализа.

Диссертантом, для решения поставленных задач, успешно применен комплекс электромиграционных методов (электрофорез на бумаге и капиллярный электрофорез на базе отечественного оборудования («Капель-105М», «ПВЭФ-1»)), позволивших разработать системный ход химико-токсикологического анализа цефоперазона в биологических объектах. Методики анализа антибиотика обладают высокой экспрессностью и эффективностью, требуют минимальных затрат исследуемых объектов и реактивов, по сравнению с хроматографическими методами. Выполненная работа представляется актуальной и значимой для науки и практики и полностью отвечает требованиям современной науки.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки.** Диссертационная работа соответствует плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01201153123).

**Новизна исследования и полученных результатов.** В рамках проведенного исследования была впервые показана возможность предварительного скринингового обнаружения цефоперазона в ряду цефалоспориновых антибиотиков методом электрофореза на бумаге («ПВЭФ-1»), как в водных растворах, так и в присутствии соэкстрактивных веществ биологических объектов, на базе отечественной системы для капиллярного электрофореза «Капель-105М». Диссертантом впервые разработаны доступные, экономичные и экспрессные методики идентификации и количественного определения цефоперазона в водных растворах и в биологических объектах, определены валидационные параметры методик. Изученные электрофоретические методики были апробированы на клинических объектах хирургической практики. Разработанные методики обладают высокой

чувствительностью, специфичностью, простотой проведения процедуры пробоподготовки, предполагают использование небольших навесок биологических объектов (до 0,1 г ткани внутренних органов и 0,1 мл биологической жидкости) и малый расход органических растворителей, что обеспечивает экспрессность анализа. Выводы работы обоснованы и корректны, соответствуют целям и задачам исследования. Диссертационная работа автора выполнена на высоком научном уровне. Достоверность полученных результатов обусловлена использованием современных эффективных методов анализа и их метрологической характеристикой с использованием модельных образцов.

**Значимость полученных автором результатов для науки и практики.**

Результаты диссертационного исследования имеют теоретическую и практическую ценность для фармацевтической науки, вносят определенный вклад в развитие химико-токсикологического анализа и клинической лабораторной диагностики цефалоспориновых антибиотиков. На основе принципов комплексного использования электромиграционных методов разработаны методики системного (ненаправленного) анализа цефоперазона в ряду ЦФА в биологических объектах, обеспечивающие универсальность и более эффективное решение экспертных и лабораторно-клинических задач. Практическая значимость полученных результатов подтверждена соответствующими документами внедрения в практику Бюро судебно-медицинских экспертиз городов Ярославля и Владимира.

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит ведущая роль в формировании плана исследования, получении экспериментальных данных и их интерпретации, обобщении полученных результатов, публикации по теме диссертации. Текст диссертации и автореферата является личным трудом диссертанта.

**Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.** Полученные автором результаты могут быть использованы для дальнейшего расширения программы электрофоретического скрининга, с включением как новых цефалоспориновых антибиотиков, так и представителей других антибактериальных средств, обладающих токсичностью и не изученных в химико-токсикологическом отношении, а также на дальнейшую разработку и

внедрение экспрессных методик для лабораторной клинической диагностики антибиотиков в хирургической практике.

Материалы диссертации внедрены в практическую работу судебно-химических отделений ГБУЗ ЯО «Ярославское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», ГБУЗ ВО «Бюро судмедэкспертизы» г. Владимира, химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая лаборатория», что подтверждено 12 актами внедрения. Результаты исследований также отражены в 8 печатных работах, 3 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК.

**Общая характеристика диссертационной работы.** Диссертационная работа имеет традиционную структуру, изложена на 206 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, общих выводов, списка литературы и приложений, содержащих акты внедрения результатов в практику, а также проект информационного письма. Работа иллюстрирована 36 рисунками и 39 таблицами. Список литературы включает 244 источника, из них 101 на иностранных языках. Работа состоит из 6 глав. В обзоре литературы рассматриваются вопросы по физико-химическим свойствам, применению и побочным эффектам цефалоспориновых антибиотиков, а также методы анализа данной группы препаратов. В последующих главах исчерпывающе приводится описание проведенных в рамках работы исследований, а именно: изучение условий обнаружения цефоперазона методом электрофореза на бумаге, идентификация и количественное определение препарата методом капиллярного электрофореза. Осуществлен подбор условий изолирования антибиотика из различных биологических объектов, изучено влияние природы и объема экстрагента, pH среды, кратности экстракции на степень извлечения цефоперазона, очистки от соэкстрактивных веществ, для последующей экспрессной электрофоретической детекции и идентификации. Установлены валидационные параметры разработанных методик. Изучено распределение и динамика изменения концентрации антибиотика в тканях передней брюшной стенки, крови и моче в условиях клинической хирургической практики.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с текущими требованиями, материал изложен четко и ясно, хотя автору не удалось избежать отдельных стилистических погрешностей и технических неточностей.

При прочтении работы Крючкова В.Б. возникли следующие вопросы и замечания:

1. Почему при разработке методики предварительного (группового) обнаружения цефоперазона в присутствии антибиотиков цефалоспоринового ряда использовали буферный раствор со значением рН среды 1,8?

2. Достаточно ли надежна идентификация цефоперазона по профилю электрофоретического спектра?

3. В чем заключается преимущество способа введения пробы в кварцевый капилляр, применяемый в методиках анализа цефоперазона капиллярным электрофорезом («Капель-105М»)?

4. Чем обусловлена стадия реэкстрагирования при пробоподготовке биологических объектов для последующего анализа цефоперазона методом капиллярного электрофореза?

5. Каким образом профиль электроосмотического потока в кварцевом капилляре связан с высокой эффективностью метода капиллярного электрофореза?

6. На стр. 85 диссертант ссылается на данные таблиц 4.7, 4.8, а в диссертации они дважды обозначены как табл. 4.7 (стр. 86, стр. 87).

7. Во введении показано, что работа иллюстрирована 37 таблицами, на самом деле в диссертации приведено 39 таблиц.

8. В списке литературы не везде выдержаны требования по ее оформлению. Например, источники 7, 19, 20, 26, 27, 32, 47, 50, 54, 56, 67 и др.

9. В приложении на стр. 171 – 182 желательно было привести сканированные копии актов внедрения с подписями и печатями.

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Крючкова Василия Борисовича на тему «Исследование цефоперазона в биологических объектах методами электрофореза», представленная на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для науки и практики задача по разработке системного анализа цефоперазона в биологических объектах, для целей аналитической токсикологии и клинической лабораторной практики. По актуальности темы, новизне полученных результатов, методологическому и методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости диссертация полностью соответствует критериям, указанным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.13 г. №842 ( в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), а ее автор, Крючков Василий Борисович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Крючкова В.Б. обсужден на заседании кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол №11 от 17 мая 2019 г.).

**Отзыв подготовил:**

Заведующий кафедрой химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54; 8(3452)20-21-97, www.tyumsmu.ru, tgmu@tyumsmu.ru), доктор фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор



Кобелева Татьяна Алексеевна

Подпись профессора Кобелевой Т.А. заверяю:

Ученый секретарь, к.м.н.



С.В. Платицына