

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый проректор – проректор  
по научной работе ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»

доктор философских наук,  
профессор Н.С. Кирабаев



2020 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы **Безъязычной Антонины Александровны** на тему: «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.040.09 при 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 диссертационной работы**

Лекарственные препараты цефалоспоринового ряда широко применяются в современной терапии для лечения различных заболеваний. Основными представителями данного класса антибиотиков являются цефтриаксон, цефепим и цефпиром. Для увеличения терапевтического эффекта используются иммобилизованные в клеточные носители цефалоспориновые лекарственные препараты. По литературным данным известны летальные случаи от применения цефалоспориновых препаратов.

Диссертационная работа Безъязычной Антонины Александровны посвящена разработке методик анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирома при различных способах доставки в организм и биологических объектах. До настоящего времени недостаточно изучены вопросы изолирования рассматриваемых веществ из биоматериала, их очистки, обнаружения, идентификации и количественного определения, а также закономерности их распределения в теплокровных организмах при традиционном и иммобилизованном введении как здоровым, так и мышам с моделированным токсическим поражением почек.

Исходя из вышеизложенного, разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах, несомненно, является актуальной.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Безъязычной Антонины Александровны на тему: «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» выполнена в соответствии с федеральной научной программой в области здравоохранения "Инновационные фундаментальные технологии в медицине" и двумя научными программами кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ:

- 1.Химико-токсикологические исследования биологически активных веществ
2. Технология и методы химического контроля направленного транспорта лекарственных средств

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В диссертационной работе **впервые** рассмотрены и выявлены особенности в электронных и колебательных спектрах цефтриаксона, цефепима и цефпирона и разработаны методики по их идентификации. **Впервые** изучена подвижность анализируемых лекарственных препаратов в различных системах растворения в тонкослойной с гидроксилитрованной и привитой поверхностями и в макроколоночной хроматографии при применении разнообразных мобильных фаз. Подобраны оптимальные условия для проведения процедуры включения цефалоспориновых антибиотиков в эритроцитарные носители. **Впервые** разработана и апробирована схема химико-токсикологического анализа для отдельных представителей из группы цефалоспориновых антибиотиков при различных технологиях их введения (свободные или клеточные формы препаратов).

**Впервые** проанализировано и практически проведено изучение распределения цефтриаксона, цефепима и цефпирона в организме теплокровных животных при традиционных и иммобилизованных формах введения как здоровым, так и мышам с моделированным токсическим поражением почек. Изучен способ изолирования и очищения получаемых вытяжек из материала биологической природы, а также продолжительность сохраняемости исследуемых веществ в разлагающихся объектах биологического происхождения при разном температурном и временном интервале.

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

Проведенные исследования дают возможность введения выбранных цефалоспориновых препаратов, включенных в эритроцитарные носители, с целью минимизации риска развития нежелательных аллергических реакций и увеличения терапевтической эффективности.

Разработанные методики анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирона нашли практическое применение и внедрены в работу Курского

филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, ОБУЗ «Бюро СМЭ» Курской области, ООО Испытательного центра «ФАРМОБОРОНА», на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России и на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБУ ВО КГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования. Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены лично автором или при его непосредственном участии. Личный вклад включает выбор и обоснование диссертационной темы, публикации, выступления на научных конференциях различного уровня. Автором выполнены исследования по разработке методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах.

### **Рекомендации по исследованию результатов работы и выводов диссертации**

Разработанные автором методики анализа могут быть использованы в учебном процессе и научно-исследовательской работе медицинских и фармацевтических высших учебных заведений и профильных учреждений при освоении студентами, ординаторами, аспирантами и слушателями курсов повышения квалификации по дисциплинам «Фармацевтическая химия» и «Токсикологическая химия».

### **Публикации по теме исследования**



Основное содержание исследования достаточно полно отражено в 11 научных работах соискателя, в том числе в 8 статьях, из которых 3 из Перечня ВАК Минобрнауки РФ.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 31 рисунок. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (2 глава), экспериментальной части (главы 3, 4, 5, 6 и 7), выводов, списка литературы, приложения, изложенного на 47 страницах. Библиографический список состоит из 179 источников, в том числе 137 – на иностранном языке.

Во **введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена научная новизна и практическая значимость полученных результатов, а также изложены положения, выносимые на защиту.

В **обзоре литературы** подробно изложены сведения о цефалоспориновых антибиотиках, приведена их классификация. Описаны известные методики анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирома. Приведена информация о применении направленного транспорта антибактериальных препаратов.

В **главе 2** представлена характеристика объектов и методов исследования, необходимого оборудования и реактивов.

В **главе 3** приведены результаты идентификации цефтриаксона, цефепима и цефпирома спектральными методами анализа и результаты хроматографической активности.

В **главе 4** представлены результаты количественного определения исследуемых цефалоспориновых антибиотиков.

В **главе 5** изложены результаты концентрирования и очистки объектов исследования.

В главе 6 определены оптимальные условия изолирования цефтриаксона, цефепима и цефпиромы и изложены результаты валидации методики количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы методом обращеннофазовой ВЭЖХ.

В главе 7 представлены результаты практического получения эритроцитарных носителей с включенными антибактериальными препаратами и результаты распределения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы в свободном виде и включенных в эритроцитарные носители в организме здоровых теплокровных животных и в организме животных с моделированным токсическим поражением почек. Получены данные о сохраняемости объектов исследования в трупном материале.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают полученные результаты и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Список литературы составлен в соответствии с принятыми стандартами.

В приложения вошли:

- экспериментальные результаты в виде рисунков и таблиц;
- акты апробации и внедрения.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений выводов и заключений**

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных, высокоточных методов анализа (ТСХ, УФ- и ИК-спектроскопию, ВЭЖХ и др.): экспериментальные исследования проведены с использованием современного сертифицированного оборудования, разработанные методики валидированы, анализ экспериментальных данных проведен с использованием методов статистической обработки с помощью современных компьютерных программ, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

Основные положения исследования доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, на IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биотехнология и биомедицинская инженерия», на X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию биотехнологического факультета и 20-летию кафедры биологической и химической технологии «Биотехнология и биомедицинская инженерия», Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность», на международной научно-практической конференции «Новшества в медицине и фармакологии», на 7-ой Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2018».

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия; пунктам 3 – «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления» и 4 – «Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы» области исследования.

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

Диссертационная работа Безъязычной Антонины Александровны «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» написана в полном соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11—2011 г., предъявляемыми к тексту диссертации и автореферата, иллюстрирована таблицами и рисунками, включает приложения. Цель и задачи четко сформулированы, в соответствии с ними выбран план исследования. В работе исследованы и описаны электронные и колебательные спектры растворов цефалоспориновых лекарственных средств, условия проведения хроматографии в тонком слое сорбента. Полученные результаты валидированы, ошибка среднего не превышает 0,7% (ТСХ) и 1,8% (УФ-СФ). Описана процедура распределения лекарственных препаратов по организму здоровых и с моделированным токсическим поражением почек теплокровных животных в свободном и в виде включения в эритроцитарные носители.

Полученные выводы отражают основные результаты проведенного исследования и соответствуют поставленным задачам. Это является показателем полноценного, завершенного научно-квалификационного исследования. Представленного в диссертационной работе Безъязычной Антонины Александровны «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах».

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Имеются небольшие замечания и пожелания:

1. Поскольку физико-химические и биологические свойства лекарственных препаратов связаны с качеством исходных субстанций, то следовало бы в работе в главе 2 «Материалы и методы исследования» привести перечень показателей качества от производителя исходных активных фармацевтических субстанций с обязательным указанием



содержания действующего вещества, примесных веществ и срока годности АФС.

2. В тексте диссертации подробно представлены результаты метрологической обработки. Согласно каким руководствам проведена оценка правильности предложенных биоаналитических методик?

3. Для очищения и концентрирования анализируемых проб применяли метод ТСХ на пластинках «Сорбфил» с УФ-индикатором. Какие подходы были предприняты для точного и воспроизводимого нанесения необходимого количества вещества в определенном месте пластинки? Можно ли считать проведенный метод ТСХ — высокоэффективной тонкослойной хроматографией (ВЭТСХ), дающей точные и воспроизводимые результаты?

По тексту диссертации встречаются отдельные не вполне удачные выражения и случайные орфографические и пунктуационные ошибки.

Эти замечания не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Безъязычной Антонины Александровны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по возможности разработки методик анализа некоторых цефалоспориновых антибиотиков в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах.

Диссертационная работа Безъязычной А.А. по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости соответствует п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней»

утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (с учетом изменений, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 №1168), а ее автор, Безъязычная Антонина Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Обоснование диссертационной работы и отзыва проведено на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», протокол № 7 от «16» января 2020 года.

**Профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии  
Медицинского института федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»,  
доктор фармацевтических наук (14.04.02),  
доцент**

**Елена Валерьевна Успенская**

**Подпись доцента Успенской Елены Валерьевны заверяю:  
Директор Медицинского института федерального государственного  
автономного образовательного учреждения высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»,  
доктор медицинских наук**



**Алексей Юрьевич Абрамов**

**«20» января 2020 г.**

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Тел. (495) 434-70-01, (495) 434-42-12  
e-mail: uspenskaya\_ev@pfur.ru; rudn@rudn.ru**