

## ОТЗЫВ

**официального оппонента Сливкина Алексея Ивановича на диссертационную работу Безъязычной Антонины Александровны на тему: «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)**

### **Актуальность избранной темы**

Актуальность диссертационного исследования Безъязычной Антонины Александровны не вызывает сомнения. Цефтриаксон, цефепим и цефпиром в настоящее время широко используются в медицинской практике и применяются как антибактериальные препараты широкого спектра действия. Рассматриваемые лекарственные препараты, несмотря на свое применение в медицине, обладают токсическими свойствами по отношению к теплокровным и человеку. Зарегистрированы случаи летального исхода от цефтриаксона, что обуславливает необходимость изучения этих соединений в химико-токсикологическом отношении.

Диссертационная работа Безъязычной Антонины Александровны посвящена разработке методик анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирома. 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 является актуальной.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В рамках диссертационной работы проведено большое количество экспериментальных исследований. В научной работе применялись современные физико-химические методы исследования: (спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография жидкостная колоночная хроматография низкого давления).

Цели и задачи, поставленные в работе, целиком реализованы. Достоверность, новизна и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений и определяется высоким уровнем работы с использованием комплекса современных высокоинформативных методов исследований, достаточным количеством экспериментальных исследований, грамотной статистической обработкой результатов.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

В диссертационной работе впервые выявлены особенности в УФ- и ИК-спектрах исследуемых соединений. Автором определены оптимальные условия и рассчитаны параметры хроматографирования исследуемых веществ методами ТСХ (в условиях применения нормальнофазовых и обращеннофазовых сорбентов) обращеннофазовой ВЭЖХ.

Диссертантом разработаны методики идентификации и количественного определения объектов исследования спектральными и хроматографическими методами. Подобраны оптимальные условия включения цефтриаксона, цефепима и цефпирома в эритроцитарные носители. Впервые доказано обоснованное применение смеси ацетона-вода (5:5) в качестве универсального изолирующего агента для извлечения исследуемых соединений из биоматериала. Разработаны и валидированы методики количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпирома, извлеченных из биологического материала.

В эксперименте на животных (крысы) диссертантом исследованы особенности распределения рассматриваемых веществ в организме теплокровных при введении традиционных и иммобилизованных форм. Разработаны оригинальные методики определения рассматриваемых соединений в тканях трупных органов и биожидкостях, приемлемые как для исследования свежего, так и гнилостно-измененного трупного материала.

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

Полученные Безъязычной А.А. в ходе выполнения диссертационной работы результаты внедрены и апробированы в работе 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.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертация содержит следующие разделы: введение, обзор литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (2 глава), экспериментальная часть (главы 3, 4, 5, 6 и 7), выводы, список литературы, приложения, изложенного на 47 страницах. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 31 рисунок. Библиографический список состоит из 179 источников, в том числе 137 – на иностранном языке.

### **Общая характеристика работы**

Во введении четко сформулированы цели, задачи новых направлений по разработке методик анализа цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах. Автор показывает актуальность выбранной темы и значимость проведения исследования в данном научном направлении, исходя из чего логично формирует цель и задачи исследования. Достаточно полно показаны научная новизна и

практическая значимость работы, хорошо охарактеризованы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой анализ современной литературы, посвященной различным аспектам исследования цефтриаксона, цефепима и цефпирома. В качестве резюме автор подводит итоги анализа современной научной литературы по теме диссертации и подчеркивает актуальность изучаемой проблемы. Обзор литературы написан хорошо, прочитав его, можно быть уверенным о необходимости проведения данного исследования.

Вторая глава работы посвящена рассмотрению объектов и методов исследования, необходимому оборудованию, реактивам, а также приводит дизайн диссертационного исследования.

В третьей главе приводятся экспериментальные результаты идентификации объектов исследования методом УФ и ИК-спектроскопии, определены оптимальные условия и рассчитаны параметры хроматографирования исследуемых веществ методами ТСХ (в условиях применения нормальнофазовых и обращеннофазовых сорбентов) и обращеннофазовой ВЭЖХ.

В четвертой главе приводятся экспериментальные результаты количественного анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирома.

В пятой главе представлены данные по концентрированию и очистке объектов исследования.

Шестая глава посвящена определению исследуемых цефалоспориновых антибиотиков в биологическом материале. Впервые автором обосновано применение смеси ацетон-вода (5:5) в качестве универсального изолирующего агента для извлечения исследуемых соединений из биоматериала. На основе использования данной изолирующей смеси разработаны оригинальные методики определения рассматриваемых соединений в ткани трупных органов и биожидкостях, приемлемые как для исследования свежего, так и гнилостно-измененного трупного материала.

Проведена валидация предложенных методик количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпирома методом обращеннофазовой ВЭЖХ.

В седьмой главе работы приведены экспериментальные результаты по получению эритроцитарных носителей и включению в них антибактериальных препаратов, а также по распределению цефтриаксона, цефепима и цефпирома в свободном виде и включенных в эритроцитарные носители в организме здоровых теплокровных животных и в организме животных с моделированным токсическим поражением почек.

Результаты сохраняемости исследуемых соединений в трупном материале.

В заключении на основе полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и основными научными положениями, описываемыми в главах собственных исследований, что предполагает логическую завершенность и строгую обоснованность диссертации, а также характеризует диссертационную работу с положительной стороны.

Список литературы составлен в соответствии с принятыми стандартами.

Содержащиеся в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на достаточном объеме наблюдений при использовании адекватных поставленным задачам методов исследования, позволивших автору получить статистически достоверные данные.

В приложении представлены экспериментальные результаты в виде рисунков, таблиц, актов апробации и внедрения практических разработок, полученных при выполнении диссертации.

Результаты исследования были представлены и доложены на Всероссийских и Международных конференциях. Содержание диссертации

отражено в 11 публикациях, 3 из них в журналах, рекомендуемых ВАК РФ к опубликованию материалов диссертационных исследований.

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

В работе замечены отдельные орфографические и пунктуационные ошибки, а также стилистические неточности. Впрочем, они представляются случайными, не носят системного характера и не снижают общего благоприятного впечатления от диссертации.

В целом положительно оценивая выполненное исследование, следует высказать некоторые замечания, пожелания и задать вопросы:

1. Почему в качестве носителя для направленного транспорта фармакологически активных агентов группы цефалоспоринов Вами предложены эритроциты? В чём преимущества данного вида носителей перед другими?

2. Почему доказательство отравлений цефалоспоринами по предлагаемой схеме строится на обнаружении в органах и биожидкостях исходных отравляющих веществ и не учитываются их метаболиты?

3. Какими нормативными документами руководствовались при проведении валидационных мероприятий в отношении разработанных методик определения исследуемых цефалоспоринов в биологических объектах?

Перечисленные замечания не имеют принципиального значения, не снижают значимость проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы.

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Безъязычной Антонины Александровны на тему: «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке методик анализа цефтриаксона, цефепима и цефпиром в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах, имеющей

существенное значение для специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, что соответствует п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» утвержденного 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.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Воронежский государственный университет»

«10» 01 2020 г.

 Алексей Иванович Сливкин

Подпись Сливкина А.И. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Воронежский  
государственный университет», канд. экон. наук





Васильева К.Н.

Почтовый адрес:

394006, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

тел.: +7 (473) 228-11-60 (3500); +7 (473) 253-04-28

Электронная почта: slivkin@pharm.vsu.ru