

**Заключение диссертационного совета Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от «19» февраля 2020 года протокол № 4 о присуждении Безъязычной Антонине Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» в виде рукописи по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «20» ноября 2019 г., протокол № 20 диссертационным советом Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.).

Безъязычная Антонина Александровна, 1993 года рождения, в 2016 году с отличием окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2019 году Безъязычная Антонина Александровна окончила очную аспирантуру на кафедре фармацевтической, токсикологической и

аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России).

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Безъязычная Антонина Александровна работает инженером по метрологии в Курском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения с января 2017 года по настоящее время.

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор ЩОРМАНОВ ВЛАДИМИР КАМБУЛАТОВИЧ, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, профессор.

**Научный консультант:**

доктор биологических наук, профессор СИПЛИВАЯ ЛЮБОВЬ ЕВГЕНЬЕВНА, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, заведующая кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

1. Калёкин Роман Анатольевич - гражданин РФ, доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник.



2. Сливкин Алексей Иванович - гражданин РФ, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН) Минобрнауки России, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном доктором фармацевтических наук, профессором кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России Успенской Еленой Валерьевной, указала, что диссертационная работа Безъязычной Антонины Александровны на тему «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по разработке методик анализа некоторых цефалоспориновых антибиотиков в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах.

По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Безъязычная Антонина Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, общим объемом 1,67 печатных листа, в том числе 4 статьи, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК (в соавторстве), 7 работ опубликованы в сборниках материалов научно-практических и международных конференций (в соавторстве).

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. **Безъязычная, А. А.** Определение цефтриаксона в биологическом материале / **А. А. Безъязычная, В. К. Шорманов, Л. Е. Сипливая** // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».** – 2018. – № 1. – С. 128–132.

2. **Безъязычная, А. А.** Сохраняемость некоторых антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов в биологическом материале / **А. А. Безъязычная, В. К. Шорманов, Л. Е. Сипливая** // **Вестник Воронежского государственного университета. Сер.: Химия. Биология. Фармация.** – 2018. – № 1. – С. 213–218.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора химических наук, доцента, заведующей кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж – Рудаковой Людмилы Васильевны; доктора фармацевтических наук, заведующего кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск – Лазаряна Джона Седраговича; доктора фармацевтических наук, заведующего кафедрой фармацевтического анализа федерального государственного бюджетного



образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск – Белоусова Михаила Валерьевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзыве Белоусова М.В. два уточняющих вопроса, на которые соискатель дала исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Федеральное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН) Минобрнауки России, г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

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

*разработаны* методики анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирова в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах;

*предложены* методики ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии для идентификации и количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпирова, методики тонкослойной с гидроксигированной и привитой поверхностями и макроколоночной (препаративной) хроматографии для идентификации и очистки исследуемых соединений, оптимальные условия для проведения включения цефалоспориновых антибиотиков в эритроцитарные носители, методики химико-токсикологического анализа для отдельных представителей из группы цефалоспориновых антибиотиков при различных технологиях их введения (свободные или клеточные формы препаратов), методики особенностей распределения цефтриаксона, цефепима и цефпирова

в организме теплокровных животных при традиционных и иммобилизованных формах введения как здоровым, так и мышам с моделированным токсическим поражением почек, методики изолирования и очищения получаемых вытяжек из материала биологической природы, методики оценки сохраняемости исследуемых веществ в разлагающихся объектах биологического происхождения при разном температурном и временном интервале сохраняемости;

*доказана* пригодность использования разработанной методики обращеннофазовой ВЭЖХ для количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпирона, извлеченных из биологического материала;

*введены* подходы к разработке методик анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирона при различных системах доставки в организм и биологических объектах.

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

*доказаны* и обоснованы научно-методические подходы к стандартизации методик анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирона при различных системах доставки в организм и биологических объектах;

*изучены* физико-химические свойства, установлены спектральные и хроматографические характеристики, позволяющие установить подлинность исследуемых соединений, а также определить количественное содержание цефтриаксона, цефепима и цефпирона при различных системах доставки в организм и биологических объектах, что служит теоретической базой для разработки методик анализа других цефалоспориновых антибиотиков;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных физико-химических и химических методов анализа;

*изложены* этапы разработки методик анализа цефтриаксона, цефепима и цефпирона при различных системах доставки в организм и биологических объектах, проведена их валидация;



*раскрыты* перспективы использования предложенных методик для химико-токсикологического анализа исследуемых соединений;

*изучена* продолжительность сохраняемости исследуемых соединений в организме теплокровных животных (мыши);

*проведена модернизация* существующих методик изолирования цефтриаксона, цефепима и цефпиромы из биологического материала.

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

*разработаны и внедрены* в работу Курского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора методика идентификации цефтриаксона сочетанием методов хроматографии в тонком слое гидроксилированного сорбента и электронной спектрофотометрии и методика определения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы в лекарственных формах методом обращеннофазовой ВЭЖХ (акты внедрения № 1, 2 от 25.09.2019 г.); в работу ОБУЗ «Бюро СМЭ» Курской области методика химико-токсикологического определения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы в тканях органов и биологических жидкостях при проведении судебно-химического исследования (акт внедрения № 44 от 27.09.2019 г.); в работу ООО Испытательного центра «ФАРМОБОРОНА» подход к валидации методики количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы, извлеченного из биологического материала, методом обращеннофазовой ВЭЖХ и методика количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы, извлеченного из биологического материала, методом обращеннофазовой ВЭЖХ (акты внедрения № 10, 11 от 03.10.2019 г.); в научную работу на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России методика количественного определения цефепима и цефпиромы в лекарственных формах методом электронной спектрофотометрии и методика идентификации цефтриаксона в лекарственных формах методами ТСХ и электронной спектрофотометрии (акты внедрения № 4, 5 от 01.10.2019 г.); в учебную (практические занятия) и

научную работу на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБУ ВО КГМУ Минздрава России методика изолирования цефтриаксона, цефепима и цефпиромы из биожидкостей и определения методами ТСХ и УФ-спектрофотометрии и методика оценки сохраняемости некоторых цефалоспориновых антибиотиков в биологическом материале при различных температурных режимах (акты внедрения № 14, 15 от 02.10.2019 г.);

*определены* подходы к разработке методик анализа цефтриаксона, цефепима и цефпиромы при различных системах доставки в организм и в биологических объектах;

*созданы* методики анализа некоторых цефалоспориновых антибиотиков в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования в работе бюро судебно-медицинской экспертизы;

*другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* по теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи входящих в список ВАК Минобрнауки РФ, что свидетельствует о высоком научном уровне проведенного исследования.

Полученные результаты разработанных методик идентификации и количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы используются в работе судебно-химических и аналитических лабораторий.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* было использовано современное технологическое и аналитическое оборудование, а также методы физико-химического анализа, которые позволили получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью, достоверность которых подтверждена проведением валидации;



*теория* построена на анализе литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования;

*идея* базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных;

*использованы* современные методы физико-химического и фармацевтического анализа, применяемые в фармацевтической разработке, а также методы сбора и статистической обработки исходных данных.

**Личный вклад соискателя состоит в:** осуществлении выбора направления исследования, определении цели и задач настоящего исследования, составлении плана исследований, поиску и анализу литературных данных по проблематике диссертационной работы, непосредственном выполнении экспериментальной части исследования, интерпретации и статистической обработке полученных результатов, написании публикаций по теме диссертационной работы, представлении и обсуждении результатов исследования на всероссийских и международных конференциях, внедрении результатов исследования, написании диссертации и автореферата.

Для получения результатов, изложенных в диссертации, автор:

- изучила физико-химические свойства и спектральные характеристики цефтриаксона, цефепима и цефпирома;

- изучила подвижность анализируемых лекарственных препаратов в различных системах растворителей в тонкослойной с гидроксилированной и привитой поверхностями и в макроколоночной (препаративной) хроматографии при применении разнообразных подвижных фаз;

- определила оптимальные условия для проведения процедуры включения цефалоспориновых антибиотиков в эритроцитарные носители;

- разработала и апробировала схему химико-токсикологического анализа для отдельных представителей из группы цефалоспориновых антибиотиков при различных технологиях их введения (свободные или клеточные формы препаратов);

- изучила распределение цефтриаксона, цефепима и цефпиромы в организме теплокровных животных при традиционных и иммобилизованных формах введения как здоровым, так и мышам с моделированным токсическим поражением почек;

- разработала методики изолирования и очищения получаемых вытяжек из материала биологической природы;

- исследовала продолжительность сохраняемости исследуемых веществ в разлагающихся объектах биологического происхождения при различном температурном и временном интервале сохраняемости.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами; содержит новые научные данные, что свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании «19» февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Безъязычной Антонине Александровне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности



рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 19, «против» присуждения ученой степени - нет, «недействительных» бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна

«20» февраля 2020 года