

"УТВЕРЖДАЮ"

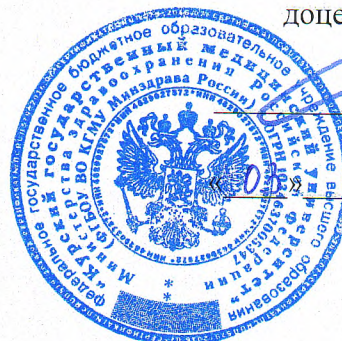
Проректор по научной работе
и инновационному развитию

ФГБОУ ВО КГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук,

доцент П.В. Ткаченко



10 20 19 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Курский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Диссертация 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 выполнена на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2016 г. окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В период подготовки диссертации Безъязычная А.А. обучалась в очной аспирантуре в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии с 2016 года.

В 2019 году окончила очную аспирантуру в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии.

Диплом об окончании аспирантуры 104627 0000032, регистрационный номер 13286 от «18» июля 2019 года выдан федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 100 выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Шорманов Владимир Камбулатович - доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Научный консультант: Сипливая Любовь Евгеньевна - доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Антибиотики из класса цефалоспоринов III и IV поколений находят широкое применение в современной медицинской практике для лечения широкого спектра заболеваний. Среди них представляет интерес: цефтриаксон, цефепим и цефпиром.

В современной литературе известны данные о летальных исходах при лечении перечисленными выше лекарственными препаратами при повышенной чувствительности к ним, а также на фоне ряда заболеваний печени и почек.

Цефтриаксон, цефпиром и цефепим проявляют токсическое действие в отношении теплокровных организмов. При введении в виде внутривенных инъекций LD₅₀ для крыс при применении цефтриаксона составляет 2 г/кг, цефпинома 1,9 г/кг и цефепима 1,2 г/кг. Известны случаи летального исхода при поступлении в организм цефтриаксона.

На сегодняшний день актуально создание новых, менее токсичных и более эффективных лекарственных средств, в состав которых входят вещества из данной группы. Для снижения токсического воздействия и улучшения эффекта цефалоспоринов возможно использование новых систем доставки данных антибиотиков к органам-мишеням, пораженным микроорганизмами. Для этой цели могут служить клеточные носители, в частности, эритроциты.

Использование новых систем доставки обуславливает необходимость разработки методик их стандартизации в данных носителях и проведения судебно-химической экспертизы. Перечисленные выше аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Диссертационная работа Безъязычной А.А. выполнена в соответствии с планом научной работы федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и является фрагментом выполняемых в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации исследований по теме: «Исследование возможности разработки методик анализа цефалоспориновых антибиотиков в судебно-химическом отношении» (номер государственной регистрации 4А-А17-117013060070-4).

Научная новизна

Впервые рассмотрены и выявлены особенности в электронных и колебательных спектрах цефтриаксона, цефепима и цефпиромы и разработаны методики по их идентификации.

Обоснована целесообразность изучения подвижность анализируемых лекарственных препаратов с применением хроматографических методов с употреблением в макроколоночной хроматографии и в тонких слоях с гидроксилорированной и привитой поверхностями при применении разнообразных мобильных фаз.

Выявлена специфика возможности поглощения цефтриаксоном, цефепимом и цефпиромом электромагнитного излучения в разнообразных частях спектра, а также подготовлена методика нахождения количественного содержания цефтриаксона, цефепима и цефпиромы с применением спектрофотометрических методов в УФ-области.

Впервые проанализирована специфика изолирования изучаемых лекарственных препаратов изолирующими агентами различной химической группы из объектов биологического происхождения, выявлен приемлемый изолирующий агент для всех изучаемых веществ и создана схема очищения вытяжек.

Подобраны оптимальные условия для проведения процедуры включения цефалоспориновых антибиотиков в эритроцитарные носители.

Была 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 изучен способ изолирования и очищения получаемых вытяжек из материала биологической природы.

Проанализировано и практически проведено изучение распределения цефтриаксона, цефепима и цефпирома в организме теплокровных животных при традиционных и иммобилизованных формах введения как здоровым, так и мышам с моделированным токсическим поражением почек.

Изучена продолжительность сохраняемость исследуемых веществ в разлагающихся объектах биологического происхождения при разном температурном и временном интервале сохраняемости.

Научно-практическая значимость заключается в разработке методики идентификации и количественного определения анализируемых лекарственных препаратов и возможности внедрения разработанных методик в работу судебно-химических и аналитических лабораторий. Возможность введения выбранных цефалоспоринов в виде иммобилизованных в клеточные носители для снижения риска развития нежелательных аллергических реакций.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Научные данные, представленные в данной диссертационной работе Безьязычной А.А., были получены лично автором на базе Курского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора. Автором было выбрано научное направления, выполнена основная часть практических исследований. Во всех работах, опубликованных с соавторами, автор производил постановку целей и задач, доказательство выбора оптимальных путей их решения, планирование и

ход проведения эксперимента, обработку полученных результатов, формулировку общих выводов, апробацию и внедрение полученных экспериментальных данных настоящего диссертационного труда. Обработка и систематизация результатов исследования осуществлялись с применением прикладных программ Microsoft Office Excel 2013 в среде MS Windows 10.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Подлинность обретенных результатов диссертационного труда определена применением актуальных и высокоэффективных методик исследования. Большая часть обретенных результатов представлена в виде табличных и графических данных. Для доказательства подлинность предложенных методик процентного определения антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда, проводилась валидация и статистическая обработка полученных данных, в соответствии с требованием ГФ XIII и XIV издания.

Внедрение результатов диссертации в практику

По результатам проведенных исследований разработаны и внедрены в практическую деятельность:

- 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 внедрены и апробированы в работе Курского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора (акты внедрения № 1, 2 от 25.09.2019 г.).
- Методика химико-токсикологического определения цефтриаксона, цефепима и цефпиромы в тканях органов и биологических жидкостях при проведении судебно-химического исследования внедрена и апробирована в работе ОБУЗ «Бюро СМЭ» Курской области (акт внедрения № 44 от 27.09.2019 г.).

- Валидация методики количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпирона, извлеченного из биологического материала, методом обращеннофазовой ВЭЖХ и методика количественного определения цефтриаксона, цефепима и цефпирона, извлеченного из биологического материала, методом обращеннофазовой ВЭЖХ внедрены и апробированы в работе ООО Испытательного центра «ФАРМОБОРОНА» (акты внедрения № 10, 11 от 01.10.2019 г.).

- Методика идентификации цефтриаксона в лекарственных формах методами ТСХ и электронной спектрофотометрии и методика количественного определения цефепима и цефпирона в лекарственных формах методом электронной спектрофотометрии внедрены и апробированы в научной работе на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России (акты внедрения № 5, 6 от 01.10.2019 г.).

- Методика изолирования цефтриаксона, цефепима и цефпирона из биожидкостей и определения методами ТСХ и УФ-спектрофотометрии и методика изучения сохраняемости некоторых цефалоспориновых антибиотиков в биологическом материале при различных температурных режимах внедрены и апробированы в учебной (практические занятия) и научной работе на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБУ ВО КГМУ Минздрава России (акты внедрения № 14, 15 от 02.10.2019 г.).

Полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 11 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, Курск (февраль 2016 г.), на IX Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Биотехнология и биомедицинская инженерия», Курск (2016 г.), 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», Курск (ноябрь 2017 г.), на 82-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность», Курск (апрель 2017 г.), на международной научно-практической конференции «Новшества в медицине и фармакологии», Тюмень (декабрь 2017 г.), на 7-ой Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2018», Воронеж (март 2018 г.), на 83-ей Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», Курск (апрель 2018 г.).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Безъязычной А.А. на тему «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Безъязычной А.А. на тему «Разработка методик анализа некоторых цефалоспоринов в традиционных и иммобилизованных формах и биологических объектах» рекомендуется к защите на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук в диссертационном совете по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

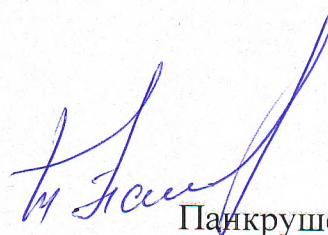
Заключение принято на межкафедральном заседании кафедры фармацевтикеой, токсикологической и аналитической химиии кафедры фармакогнозии и ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 17 человек.

Результаты голосования: «за» - 17 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, проткол № 4 от «02» октября 2019 г.

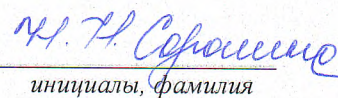
Председатель

д.фарм.н., профессор, заведующая
кафедрой фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России



Панкрушева Т.А.

Подпись председателя Панкрушевой Татьяны Александровны заверяю
Начальник управления персоналом
и кадровой работы ФГБОУ ВО
КГМУ Минздрава России



инициалы, фамилия

« 03 » 10 20 19 г.