

Отзыв

официального оппонента Лубсандоржиевой Пунцък-Нимы Базыровны, доктора фармацевтических наук на диссертационную работу Коноваловой Светланы Сергеевны «Совершенствование методов спектрофотометрического и хроматографического анализа перхлорона, рифабутина и теризидона», представленную к защите в диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненных исследований

Согласно статистическим данным, в России количество больных туберкулезом, находящихся под диспансерным наблюдением в последнее десятилетие сократилось в 4 раза: с 263 на 100 тыс. населения в 2000 г. и до 54 - в 2023 г. При этом, в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах количество больных в 2023 году в 2 раза выше, чем в среднем по России: 103 и 113 больных на 100 тысяч населения, соответственно. Более успешному достижению положительных результатов в лечении туберкулеза препятствуют высокая доля туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, низкие результаты лечения данной категории больных и коморбидный фон пациентов. Лечение коморбидных пациентов осложнено не только длительностью и дороговизной лечения, но и необходимостью назначения множества лекарств, и появления вследствие этого, опасных побочных эффектов из-за полипрагмазий. Для своих научных исследований диссертант выбрала противотуберкулезные препараты, наиболее применяемые в данное время в терапии широко и множественно устойчивого туберкулёза: рифабутин, перхлорон и теризидон. Отсутствие стандартных образцов действующих веществ вышеперечисленных препаратов для стандартизации субстанции и лекарственных форм, недостаточность научных сведений о химико-токсикологических исследованиях этих препаратов при противотуберкулезной терапии, в комбинации с препаратами других фармакологических групп, позволили диссертанту ставить задачи по разработке новых и совершенствования существующих методов анализа рифабутина, перхлорона и теризидона с использованием аналитических средств отечественного производства. Таким образом, исследования по разработке и совершенствованию методов стандартизации противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда, применяемых для лечения социально-значимого заболевания, являются актуальными, а также отвечают задачам отечественной фармации в области импортозамещения.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

К новизне представленного исследования следует отнести то, что автором на основе большого экспериментального материала определены аналитические условия

спектрального определения перхлорона, рифабутина и теризидона в субстанциях и лекарственных формах: рН среды, тип растворителя, аналитическая длина волны, оптимальная концентрация, тип внешнего оптического образца стандарта. Разработаны унифицированные методики определения исследуемых веществ на отечественном хроматографе.

Установлены оптимальные параметры для выделения исследуемых веществ из водных растворов, мочи, плазмы крови, печени и легких методом жидкость-жидкостной экстракции. Впервые изучена хроматографическая подвижность исследуемых противотуберкулёзных лекарственных средств и 12 препаратов сопутствующей терапии в различных системах растворителей на тонком слое сорбента и разработаны методики идентификации перхлорона, рифабутина и теризидона в сочетании с этими средствами в извлечениях из биообъектов мочи, слюны, плазмы крови, печени и лёгких методом ВЭЖХ на отечественном хроматографе. Новизна исследований подтверждена патентом РФ № 2828792.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты исследований в виде методик апробированы и внедрены в практику работы судебно-медицинской экспертизы г. Иркутска, в учебный процесс на кафедре фармацевтической и токсикологической химии, автором получены 15 актов апробации и внедрения результатов своей работы и предложены проекты изменения ФСП на указанные лекарственные средства.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертационной работы изложены на 163 страницах компьютерного текста, содержат 59 таблиц и 40 рисунков. Работа включает введение, обзор литературы, 3 главы экспериментальной части, общие выводы и список литературных источников, включающий 99 наименований, из них – 67 отечественных и 32 зарубежных. Иллюстрации включают 59 таблиц и 40 рисунков.

Во Введении соискателем сформулированы цель и задачи, представлены новизна и практическая значимость исследования.

В главе 1 представлен критический анализ зарубежных и отечественных источников литературы по теме исследования, 63 % использованных источников опубликованы за последние 10 лет (2010-2025 гг.). Текст обзора структурирован, автор выделила малоизученные или спорные вопросы, составившие цель данного исследования. При

небольшом количестве источников, используемых автором, подробно изложены характеристики противотуберкулезных препаратов, грамотно изложены проблемы их стандартизации. На основе анализа литературных данных автор последовательно и логично обосновала цель своего диссертационного исследования.

Глава 2 посвящена описанию материалов, использованных приборов, приведены перечень препаратов, включенных в исследование, с указанием производителя, описание аналитических методов исследования.

В третьей главе приводятся результаты исследований по определению оптимальных условия спектрофотометрического и хроматографического (ВЭЖХ) определения рифабутина, перхлорона и теризидона в субстанции и лекарственной форме. Проведена валидационная оценка разработанных методик, которая доказала пригодность их для анализа.

В четвертой главе представлены результаты исследований по разработке методик изолирования перхлорона, рифабутина и теризидона для целей химико-токсикологического анализа. Определено влияние типа растворителя, рН среды, времени и кратности экстракции на изолирование исследуемых лекарственных средств. Выбранные оптимальные условия использованы для изолирования противотуберкулезных препаратов на модельных матрицах биологических жидкостей и органов.

В пятой главе представлены результаты экспериментальных работ по оптимизации условий разделения и идентификации изучаемых лекарственных средств с использованием хроматографии на тонком слое и методом ВЭЖХ. Разработаны методики для разделения комбинаций противотуберкулезных препаратов с препаратами сопутствующей терапии в извлечениях из биологических объектов.

Диссертационная работа завершается выводами и списком литературы. В приложениях к диссертации приводятся 15 актов внедрения результатов диссертационного исследования, копия патента РФ на изобретение, 4 проекта изменений к нормативной документации на лекарственные средства.

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

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Коноваловой С.С., подтверждается обоснованностью выбора адекватных физико-химических методов анализа, детальным и грамотным планированием экспериментальных работ, достоверным экспериментальным материалом в достаточном объеме, проведенной статистической обработкой результатов экспериментов. Выводы, сделанные на основе результатов экспериментальных исследований,

соответствуют поставленным задачам и основным научным положениям, что подтверждает логическую завершенность диссертации. Обоснованность выводов диссертационной работы не подлежит сомнению.

Материалы диссертации представлены на конференциях различных уровней, в том числе и с международным участием в период 2021-2024 гг. Диссертантом опубликованы 18 научных работ, из них 3 статьи - в ведущих изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 патент РФ на изобретение. Публикации отражают основные положения и выводы представленной работы.

Содержание автореферата Коноваловой С.С. соответствует диссертации, оформлена согласно требованиям государственных стандартов. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пунктам 2, 3 и 4.

По диссертационной работе можно сделать следующие замечания и пожелания:

1. В работе использованы модифицированные методы А.А. Васильевой, В.Ф. Крамаренко и Стаса-Отто для извлечения исследуемых веществ из тканей печени и легких без пояснений, зачем автор это делает, и в тексте и выводах присутствует только перечисление табличных данных без комментариев. Из данных таблиц 44-46 видно, что перхлорон и теризидон извлекаются из биоматриц органов в наибольшем количестве с использованием метода А.А. Васильевой, рифабутин – из тканей легких по методу Стаса-Отто, из тканей печени - по методу А.А. Васильевой. Желательны пояснения автора, какие факторы влияют на степень извлечения исследуемых веществ с использованием вышеперечисленных методов. В чем принципиальное отличие этих методов, и по каким параметрам выбраны именно эти методы для изолирования исследуемых препаратов?

2. В таблице 55 отсутствуют данные R_f для теризидона, извлекаемого из мочи, плазмы крови, из ткани легких. По какой причине? При идентификации методом ВЭЖХ исследуемых веществ в биологических объектах отсутствуют данные для теризидона – в моче (рис. 36), ткани печени (рис. 39), легких (рис. 40); для рифабутина – в слюне (рис. 38), плазме крови (рис. 37); перхлорона – в слюне (рис. 38), ткани печени (рис. 40).

3. На рис. 38 и 39 присутствуют пики пиразинамида, но в таблице 59 отсутствуют данные об объеме удерживания этого препарата. Почему?

4. Возможно ли применение разработанных Вами методик для определения исследуемых веществ в комбинации лекарственных средств патогенетической терапии: лекарственных средств, влияющих на обмен веществ, антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов?

Приведенные замечания и вопросы являются дискуссионными и не снижают практическую и научную ценность диссертационной работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

Заключение. Диссертационная работа Коноваловой Светланы Сергеевны «Совершенствование методов спектрофотометрического и хроматографического анализа перхлорона, рифабутина и теризидона», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельно выполненным, законченным научным трудом, связанным с решением актуальной задачи в области фармацевтической и токсикологической химии по обоснованию внедрения в фармацевтическую практику усовершенствованных методов анализа противотуберкулезных препаратов.

По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований диссертационная работа Коноваловой Светланы Сергеевны «Совершенствование методов спектрофотометрического и хроматографического анализа перхлорона, рифабутина и теризидона» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Коновалова Светлана Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

научный сотрудник лаборатории
медико-биологических исследований
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Институт общей
и экспериментальной биологии»
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.фарм.н.



Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна

Шифр специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

29.04.2026 г.

670047, Республика Бурятия,
г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.
Тел.: (3012) 43-47-43
e-mail: bpunsic@mail.ru
<http://www.igeb.ru/>

Подпись удостоверяю
Учредитель секретарь Института
общей и экспериментальной
биологии СО РАН

Кожурова С.В.