

**РЕЦЕНЗИЯ**  
**на диссертационную работу Юсифова Замига Ализамин Оглы**  
**«Фармакокинетические аспекты направленного транспорта**  
**антибиотиков в очаг хирургической инфекции с помощью клеточных**  
**носителей»**  
**(Экспериментальное исследование),**  
**представленную на соискание ученой степени доктора философии**  
**(PhD) по специальности 6D110100 - «Медицина»**

**1. Актуальность темы исследования и ее связь с общегосударственными и научными программами (развитие науки и техники, предложение практике)**

Одной из ведущих тенденций в современной фармакологии является создание систем направленного транспорта лекарств. Предпосылкой к её появлению явилось то обстоятельство, что препарат, введенный в организм традиционными способами, распределяется в нем относительно равномерно, проникая не только в органы-мишени, где он должен проявить терапевтический эффект, но и в другие органы, где действие препарата может носить негативный характер, тем больший, чем большая доза использовалась. При этом лекарственное вещество достигает своих биологических мишеней в концентрации, значительно меньшей по сравнению с необходимой терапевтической, что вынуждает использовать дозы, которые на один-два порядка превышают теоретически необходимые. Реализация целенаправленного концентрирования лекарственного препарата исключительно или хотя бы преимущественно в зоне, охваченной патологическим процессом, позволило бы резко снизить нежелательные системные реакции организма на медикаментозное воздействие, сократить терапевтическую дозу лекарства и кратность его введения. В связи с этим по эффективности и минимальной токсичности направленный транспорт фармакологических средств сравнивается с «точечным бомбовым ударом».

Одним из перспективных направлений в лечении воспалительных заболеваний является направленное изменение фармакокинетики антибактериальных препаратов, обеспечивающее избирательное направление лекарственного вещества в очаг микробного воспаления. В последние годы для достижения достаточной концентрации антибактериального препарата в очаге воспаления разработан новый метод эфферентной терапии - направленный транспорт антибиотиков (НТА) с помощью клеточных транспортёров (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), что особенно актуально для лечения гнойно-воспалительных процессов в хирургии, которые наблюдаются у 35% – 45% хирургических больных. Инфекция является причиной не только различных хирургических заболеваний, но и многочисленных послеоперационных осложнений: от нагноения послеоперационной раны до развития хирургического сепсиса, который

часто приводит к смерти больного.

Идея транспорта антибактериальных химиопрепаратов непосредственно в очаг инфекции была высказана в 1992 году профессором С.В. Лохвицким и соавторами, которые впервые осуществили попытку использовать в качестве носителя лейкоциты, учитывая их способность быстро и в больших количествах накапливаться в очаге воспаления. Однако до сих пор открытыми остаются вопросы изучения особенностей фармакокинетики и прогнозирования дозового режима. Отсутствие надлежащего объёма доклинических результатов препятствует внедрению идеи направленного транспорта антибиотиков в клиническую практику.

В связи с этим, тема диссертационной работы докторанта Юсифова З.А. интересна и перспективна, связана с основными тенденциями интеграции фармакологической науки с клинической практикой, в частности с лечением хирургических инфекций.

Тема исследования является инициативной прикладной.

## **2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям**

Диссертация изложена на 77 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 разделов основной части, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка использованных источников, представленного 146 источниками. Текст иллюстрирован 23 таблицами, 22 рисунками

Во введении обосновывается актуальность изучаемой проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, положения, выносимые на защиту и их практическую значимость.

В главе «Обзор литературы» подробно рассмотрены проблемы изучения направленного транспорта фармакологических средств, селективного воздействия фармакологических агентов на определённые клетки и ткани с целью уменьшения токсичности проводимой терапии при увеличении эффекта. Достаточно полно представлены последние сведения о научных разработках, связанных с экстракорпоральной фармакотерапией. Проведен анализ методов, основанных на использовании клеточных носителей, полученных из форменных элементов крови, покрытых или непокрытых соответствующими антителами к органу мишени, а именно аутологичных или донорских стволовых клеток, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов.

Большой акцент сделан на поисках наиболее удобной, менее затратной и наиболее эффективной аутологичной транспортной системы для антибиотиков и методов улучшения связывания антибиотика с форменными элементами крови и создания устойчивого комплекса «препарат – носитель».

В главе 2 «Материалы и методы исследования» описаны характеристики материала и методы исследования, использованные в работе в соответствии с темой и экспериментальной направленностью исследования: достаточно подробно представлены методы создания лейкоцитарной и эритроцитарной транспортной системы для антибиотика Цефтриаксон («Роцефин» Roche, Швейцария); исследование фармакокинетики антибиотика цефтриаксон в



составе клеточных транспортных систем после однократного внутривенного введения интактным (здоровым) кроликам и кроликам с моделью очаговой гнойной хирургической инфекции; фармакокинетическое моделирование.

Последующая 3 глава диссертации демонстрируют собственные результаты исследования и посвящена биофармацевтическому исследованию лейкоцитарной и эритроцитарной транспортных систем для антибиотика цефтриаксон. Автором проведено изучение влияния корректоров на процесс связывания цефтриаксона (%) транспортными клеточными системами и найдены пути эффективного увеличения показателя связывания цефтриаксона. Проанализированы данные по диссоциации комплексов цефтриаксона с транспортными системами, изучены и сопоставлены параметры фармакокинетики цефтриаксона в составе лейкоцитарной и эритроцитарной транспортных систем при однократном внутривенном введении интактным кроликам и кроликам с моделью очаговой гнойной хирургической инфекции.

В главе «Заключение» автор логично обосновывает собственные результаты исследования, приводит доказательства возможности увеличения степени депонирования цефтриаксона в лейкоцитах при помощи вспомогательных веществ, потенциально увеличивающих связывание на мембранах и проницаемость мембран и объясняет полученные статистически значимые различия по параметрам фармакокинетики эритроцитарной и лейкоцитарной транспортных систем, а именно большей площади под фармакокинетической кривой на фоне снижения константы элиминации и увеличения периода полураспределения последней, что обеспечивает селективное распределение лекарственного средства с преимущественным накоплением в тканях ретикуло-эндотелиальной системы (RES) или в местах скопления клеток, способных к фагоцитозу (абсцессах, гнойных очагах и т.д.).

Сформулированные выводы корректны, соответствуют поставленным задачам, в практических рекомендациях отмечена перспективность дальнейшего изучения транспортных систем для целенаправленной доставки антибиотиков клинических исследованиях с учетом вероятности накопления большей концентрации препарата в воспалительном очаге при использовании лейкоцитарного транспорта антибиотиков.

### **3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации**

Все результаты, основные положения и выводы диссертационного исследования хорошо аргументированы и обоснованы и определяются достаточным объемом для экспериментального доклинического исследования.

Главные положения диссертации сводятся к доказательству депонирования антибиотиков в аутологичных клетках крови – эритроцитах и лейкоцитах с образованием транспортной клеточной системы, которая



вызывает однотипные изменения в фармакокинетике включённого в них антибиотика за счет увеличения периода полувыведения и кажущегося объёма распределения, снижения константы элиминации и клиренса цефтриаксона по сравнению с внутривенным введением свободного антибиотика и фармакокинетической перспективности использования лейкоцитарной транспортной системы.

Степень доказательности этих положений подтверждена валидными методами и применением соответствующего современного оборудования и оснащения. Для определения параметров диссоциации цефтриаксона с эритроцитарными тениями (фармакоцитами) и лейкоцитарной массой диссертантом был использован метод равновесного диализа. Для диализа применялось диализное устройство с использованием полупроницаемой мембраны Servapor® DialysisTubing (MWCO 12000-14000; porediameterca). Расчёт степени высвобождения  $X$  (%) проводили по формуле:  $X = B/A \times 100\%$ , где  $B$  – количество цефтриаксона, высвободившегося в диализную среду, г;  $A$  – количество цефтриаксона, найденное в контроле. Анализ содержания цефтриаксона в сыворотке крови экспериментальных животных (кроликов) проводился методом высоко эффективной жидкостной хроматографии с УФ детекцией. Был проведён обзор методик количественного определения цефтриаксона, по результатам которого сформирована адаптированная к исследованию методика. Фармакокинетическое моделирование проведено по общепринятым принципам и стандартной методике для направленного транспорта лекарственных средств. Основной метод расчета – метод наименьших квадратов и последовательного логарифмирования.

Объективные результаты получены автором благодаря использованию адекватных методов статистической обработки результатов с использованием непараметрического критерия проверки статистических гипотез Н-критерия Краскела - Уоллиса (для  $\alpha=0,05$ ) с последующим post-hoc (апостериорным) множественным сравнением между отдельными группами, проведение ROC – анализа с использованием показателя AUC (Area Under Curve) для сравнения двух путей введения, достоверность которых не вызывает сомнений.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы конкретны, логично вытекают из результатов исследования. Полученные результаты подтверждены в 23 таблицах и 22 рисунках. Заключение, выводы и практические рекомендации логически взаимосвязаны и вытекают из содержания диссертации.

#### **4. Степень новизны каждого полученного результата (положения), вывода и заключения диссертанта, рассматриваемые в диссертации**

Автором установлено преимущество лейкоцитарной транспортной системы по параметрам периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) при сравнении фармакокинетики двух основных систем направленного транспорта антибиотиков на основе аутологичных клеток крови – лейкоцитарной

транспортной системы и системы направленного транспорта на основе эритроцитарных теней.

Автором доказано ранее существовавшее предположение, что при включении антибиотика в клеточные транспортные системы на основе аутологичных клеток крови фармакокинетика меняется однотипно.

Таким образом, научная новизна результатов и выводов диссертационной работы Юсифова З.А. не вызывает сомнений.

## **5. Оценка внутреннего единства полученных результатов**

Исходя из актуальности темы, анализа научной литературы диссертантом обосновывается необходимость проведения данного исследования, а также задач для ее реализации. Внутреннее единство полученных результатов обеспечивается использованием адекватных методик. Все этапы исследования взаимосвязаны и в совокупности позволяют достичь поставленной цели и сформулировать соответствующие выводы и заключения.

## **6. Направленность полученных результатов на решение актуальных проблем теоретической и прикладной задачи**

Полученные автором результаты диссертационной работы имеют существенную значимость для науки и практики. Установленный факт однотипных направленных изменений фармакокинетики антибиотика в составе эритроцитарных и лейкоцитарных транспортных систем по сравнению с внутривенным введением свободного антибиотика вносит вклад в расширение знаний о поведении антибиотика в составе аутологичных транспортных систем и свидетельствует в эксперименте о создании более высокой концентрации антибиотика в очаге воспаления и пролонгации его действия. Полученные результаты подчёркивают перспективность и поддерживают необходимость изучения систем направленной доставки антибиотиков в клинических исследованиях для оптимизации антибактериальной терапии в хирургической практике, в частности у пациентов с очаговыми гнойно-воспалительными заболеваниями.

## **7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации**

Все основные результаты исследования, основные положения, выводы и заключение диссертации Юсифова З.А. в полном объеме представлены в 7 научных работ, из них: 3 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОИ РК, 1 публикация в международном научном издании, входящий в информационную базу компании Scopus «Georgian Medical News».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: в Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 80-летию профессора С.В.Лохвицкого (г.Караганда, 2015 г.); международной научно-практической конференции молодых



учёных «Мир науки и молодёжь: новые пути развития» (г. Караганда, 2016 г.); 5 ежегодной международной научно-практической конференции «актуальные вопросы медицины» (г.Баку, 2016 г.).

#### **8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации**

1) По тексту диссертации имеются технические ошибки, опечатки (стр. 5,7,9,31,37,38,39,41,52). В литературном обзоре рекомендуется указывать ссылку на источник литературы и год (стр. 14 и далее по тексту)

2) Каким образом формировалась мощность исследования и определено количество исследуемых животных? Достаточна ли была выборка для получения статистически значимых результатов?

3) При планировании и проведении диссертационной работы почему был выбран именно цефтриаксон как антибиотик для включения в клеточные транспортные системы?

4) Чем обоснована доза 500 мг цефтриаксона для исследования?

5) Не было ли очевидно изначально, что лейкоцитарная транспортная система будет более перспективной, чем эритроцитарная, в поддержку известного факта о природной функции лейкоцитов целенаправленно скапливаться в очаге инфекции?

6) При проведении эксперимента, чем обоснованы временные промежутки при проведении фармакокинетических исследований (1-3-24 ч – при определении концентрации цефтриаксона в диализной среде; 30 мин -1-3-6-24 ч - при определении концентрации цефтриаксона в плазме крови) ?

7) Можно ли экстраполировать данные, полученные в эксперименте для цефтриаксона на другие антибиотики?

8) По данным диссертанта использование аутолейкоцитов для реализации метода направленного транспорта лекарственных веществ у пациентов с очагами неспецифического воспаления является наиболее перспективным для широкой клинической практики ввиду быстрого достижения клинических результатов. Однако, учитывая техническую трудозатратность, насколько данная технология подготовки транспортных систем готова для широкого внедрения в клиническую практику?

Однако высказанные замечания не снижают ценности исследования и уровня представленной диссертации.

#### **9. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии в соответствии со специальностью.**

Диссертационная работа Юсифова Замига Адизамин Оглы на тему «Фармакокинетические аспекты направленного транспорта антибиотиков в очаг хирургической инфекции с помощью клеточных носителей» (Экспериментальное исследование) представляет собой завершённый самостоятельный труд, выполненный на хорошем научном уровне. Научно-практическая значимость и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

По актуальности темы, методическому уровню, объему представленного материала, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям «Правил присуждения ученых степеней» Комитета по надзору и аттестации в сфере образования и науки МОН РК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени по специальности 6D110100-«Медицина».

Заведующая кафедрой клинической фармакологии  
и доказательной медицины

Карагандинского государственного

медицинского университета

Ш.С. Калиева

18.09.2017 г.



**Зав. кафедрой клинической  
фармакологии и доказательной  
медицины КГМУ,  
к.м.н. Калиевой Ш.С.**

**Уважаемая Шолпан Сабатаевна!**

Решением диссертационного совета КГМУ по специальности 6D110100 «Медицина» Вы утверждены в качестве официального рецензента по диссертации докторанта **Юсифова Замига Ализамин оглы** на соискание степени доктора философии (PhD) на тему: **«Фармакокинетические аспекты направленного транспорта антибиотиков в очаг хирургической инфекции с помощью клеточных носителей (экспериментальное исследование)»**.

В связи с этим направляем Вам указанную диссертацию, защита которой назначена на 19 октября 2017 г., с просьбой дать отзыв не позднее 06 октября 2017 г.

Подпись рецензента должна быть заверена гербовой печатью.

Просим в отзыве в развернутом виде и конкретно осветить следующие моменты:

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).
2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.
3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.
4. Степень новизны каждого научного результата (положения), и вывода диссертанта, сформулированных в диссертации.
5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.
6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.
7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.



8. Соответствие аннотации содержанию диссертации.
9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.
10. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности.

**Председатель**  
**диссертационного совета,**  
**Д.М.Н.**

**А.А. Турмухамбетова**



8