ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу Юсифова Замига Ализамин оглы «Фармакокинетические аспекты направленного транспорта антибиотиков в очаг хирургической инфекции с помощью клеточных носителей» представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD), по специальности – «Медицина» 6D110100.

1. Актуальность темы исследования и её связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники):

Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии – лечению гнойной хирургической инфекции.

Пациенты с гнойно-воспалительной патологией, по данным многих авторов (Гостищев В. К. 1982, Курбангалиев С., 1985, В. И. Стручков, 1991, Косинец, А.М., 2004.), составляют треть всех хирургических больных. Летальность при наиболее тяжелых формах хирургической инфекции достигает 70% (Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., С.А. Шляпникова 2003, Bohnen J. M.A., 1997; Christon N. V., 1990). Частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений доходит до 25,1 – 48,9% (Эфендиев М. М..,2011, Bailly M. C., 1993).

Хирургическая инфекция занимает одно из основных мест в хирургической клинике. По данным С.В.Петрова (1999), частота раневых инфекционных осложнений в разных областях хирургии достигает 14-20%. Около 40% летальных исходов после операции обусловлено именно гнойно-септическими осложнениями (Петров С.В., 1999). Сохраняется высокой частота гнойных осложнений в кардиохирургии (до 15%), урологии (до 10%) и травматологии (до 20%). Летальность при таких гнойных осложнениях может достигать 20-30%.

Эту печальную статистику можно продолжать бесконечно. Ясно одно, что несмотря на значительные достижения современной медицины, проблема хирургической инфекцией остается до настоящего времени не решенной.

Открытие в XX веке антибиотиков дало надежду на ликвидацию тяжелых инфекций в хирургии. Однако уже через 10-15 лет после начала широкого применения антибиотиков стало очевидным, что они не оправдали возлагавшихся на них надежд. В литературе стали появляться работы, в которых сообщалось о росте числа штаммов антибиотикоустойчивых гноеродных бактерий и о появлении антибиотикозависимых форм бактерий, а также о том, что в результате беспорядочного применения антибиотиков обнаружились побочные действия этих препаратов, приводящие в отдельных случаях к гибели больного.

В тоже время, нельзя отрицать, что успехи хирургии последних лет стали возможным благодаря, не только развитию науки и техники, анестезиологии, и совершенствованию техники хирургических операций, но и широкому внедрение в клиническую практику антибиотикотерапии. Начав свое триумфальное шествие в области лечения инфекционных заболеваний, антибиотики в короткое время приобрели необычайную популярность среди врачей всех специальностей, а тем более хирургов. Масштабы использования антибиотиков увеличиваются ежегодно. Если в 1954 году в США было произведено около 908 тыс. кг. антибиотиков, то в 2000 году - почти 23 млн. кг. И как результат, одним из последствий масштабного применения антибиотиков стало появление возбудителей болезней, устойчивых к ним.

Возможным решением этой проблемы является поиск методов введения высокоэффективных антибиотиков в низких дозах с целью создания терапевтической концентрации препарата в очаге гнойного воспаления.

Эффективность действия антибиотиков во многом зависит от возможности создания в

органе или ткани "депо" достаточной концентрации препарата. Это зависит в свою очередь от способов введения антибиотиков.

Возможность направленного транспорта лекарственных препаратов непосредственно в зону очага патологического процесса издавна привлекала умы ученых. «Привлекательность» этого вопроса вполне объяснима – к чему «отравлять» организм большими дозами, далеко небезвредных лекарственных препаратов, вводя их в таких дозах для того, чтобы, растворившись в десятках литров воды организма, концентрация препарата в патологическом очаге достигла необходимого терапевтического эффекта? Целесообразным и разумным было бы введение в сотни и тысячи раз меньших доз препарата непосредственно в очаг.

Направленный транспорт по эффективности и минимальной токсичности сравнивают с точечным бомбовым ударом, так как он позволяет обеспечить в зоне поражения высокую концентрацию вводимого препарата, максимально снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, при этом уменьшается терапевтическая доза и кратность введения лекарства.

Практический интерес, представляет использование клеток крови с целью создания систем направленного транспорта лекарственных средств. В качестве контейнеров, осуществляющих доставку лекарственных средств к мишеням используются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

Большинство исследований (Жумадилов Ж.Ш., Макаренкова Р.В., 1990, Тайгулов Е.А. 1991, Дмитриева Л.А., 1996, Генинг Т.П., Чебан Н.М., 1998, Левин И.Г, Фадеев Б.М., Камалов Е.Х.,1998, Карташова А.Ф. 2000, и др) направлены на изучение эффективности использования в качестве транспортеров для лекарств эритроцитов крови.

В тоже время, другая группа авторов (Швецов Д.А., 1996, Шабалин В.А., Капралов И.А.,Абляев Э.В., 1998, Карпушина И.А., Стеблева Т.Ф., Бонитенко Е.Ю., 2004, и др.) утверждают, что использование аутолейкоцитов для направленного транспорта лекарственных веществ при является наиболее перспективным для широкой клинической практики ввиду быстрого достижения клинических результатов.

Таким образом, в литературе до сих пор нет четкого выбора форменных элементов крови для насыщения антибиотиками, обоснованного результатами целенаправленного исследования, сравнительного анализа эффективности эритроцитов и лейкоцитов, изучения их фармакокинетики.

Диссертант поставил перед собой задачу провести всестороннее исследование эффективности направленного транспорта антибиотиков на основе аутологичных клеток крови по фармакокинетическим параметрам.

Актуальность изучаемой проблемы очень высока и имеет большую практическую значимость.

Диссертационная работа Юсифова Замига Ализамин оглы «Фармакокинетические аспекты направленного транспорта антибиотиков в очаг хирургической инфекции с помощью клеточных носителей» представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD), по специальности – «Медицина» 6D110100 является инициативной научным исследованием.

2. <u>Научные результаты в рамках требовании к диссертации с учетом тенденции развития науки; конкретное личное участие автора в получении научных результатов:</u>

Соискателем получены следующие научные результаты:

1. При инкубации invitro антибиотика цефтриаксон с тенями эритроцитов связывается до 70% от внесённой дозы и в течение 24 часов происходит диссоциации во внеклеточное пространство более 80% препарата от ранее связанного. При инкубации invitro антибиотика цефтриаксон с лейкоцитарной клеточной массой связывается 15,6±4,1% препарата от внесённой дозы, в присутствии 0.5 mM АТФ связывание увеличивается до 28,5 ± 2,7% и в течение 24 часов показатель диссоциации составляет более 60%.

2. Особенностями фармакокинетики цефтриаксона в составе эритроцитарной транспортной системы по сравнению с фармакокинетикой свободного препарата при внутривенном введении интактным кроликам являются: снижение численного значения константы элиминации (K_{el}) и увеличение кажущегося объёма распределения (V) при тенденции снижения тотального клиренса (Cl),увеличения периода полувыведения ($T_{1/2}$) и площади под фармакокинетической кривой (AUC).

3. Особенностями фармакокинетики цефтриаксона в составе лейкоцитарной транспортной системы по сравнению с фармакокинетикой свободного препарата при внутривенном введении интактным кроликам являются: снижение значений константы элиминации (K_{el}), тотального клиренса (Cl), при повышении кажущегося объёма распределения (V), увеличении периода полувыведения (увеличение $T_{1/2}$ в 1,9 раза) и площади под фармакокинетической кривой (увеличение AUC в 1,5 раза).

4. Фармакокинетика цефтриаксона в составе эритроцитарной транспортной системы у кроликов с моделью очаговой хирургической инфекции характеризуется: сниженным пиком в сыворотке крови, более медленным распределением из центральной камеры в периферическую, увеличением $T_{1/2}$ (в 2 раза), AUC и MRT (на 27-30%), при сниженном Clи K_{el} и неизменном V.Цефтриаксон при введении в составе эритроцитарной транспортной системы накапливается в очаге воспаления, создавая более высокую, по сравнению с вариантом введения свободного препарата, концентрацию в воспалённой мышечной ткани. Накопление цефтриаксона в очаге воспаления (гной и окружающая мышечная ткань) увеличивается по сравнению с вариантом введения свободного препарата (F возрастает с 0,03 до 0,09 для мышечной ткани и тенденция увеличения F для гноя - с 0,04 до 0,05).

5. Фармакокинетика цефтриаксона в составе лейкоцитарной транспортной системы у кроликов с моделью очаговой хирургической инфекции характеризуется: сниженным пиком в сыворотке крови, более медленным распределением из центральной камеры в периферическую, увеличением $T_{1/2}$, AUC и MRT (в 3-5 раз), при сниженном Cl и Kel(в 3 раза) и неизменном V. Накопление цефтриаксона в очаге воспаления (гной и окружающая мышечная ткань) увеличивается (F возрастает с 0,03 до 0,13 для мышц и с 0,04 до 0,08 для гноя) по сравнению с вариантом введения свободного препарата.

6. При включении антибиотика цефтриаксон как в эритроцитарную транспортную систему, так и в лейкоцитарную транспортную систему выявляются однотипные изменения фармакокинетических показателей: пролонгация пребывания препарата в организме (повышение $T_{1/2}$, AUC и MRT и снижение Cl и Kel), а также повышенное накопление в очаге гнойного воспаления. При однонаправленности изменений фармакокинетики различие между клеточными транспортными системами выражается в более высоких значениях $T_{1/2}$, AUC (в 1,9 и 2,2 раза, соответственно) и более высоких значениях F (в 1,5 раза) для лейкоцитарной транспортной системы.

7. Лейкоцитарная транспортная система для антибиотиков по параметрам фармакокинетики может считаться более перспективной по сравнению с эритроцитарной клеточной транспортной системой, поскольку введение цефтриаксона в составе лейкоцитарной транспортной системы обеспечивает более высокий уровень концентрации антибиотика в очаге воспаления и удержание его в течение более длительного времени.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключение соискателя, сформулированные в диссертации:

1. Работа представляет экспериментальное исследование проведенное на 48 кроликах.

На первом этапе работы автор создавал эритроцитарную и лейкоцитарную транспортную систему для антибиотика цефтриаксон. Степень поглощение взвеси определяли с помощью

меченого цефтриаксона в лаборатории экспериментальной фармакологии NLA Назарбаев Университет, где производились конфокальные микрофотографии.

На втором этапе проводились биофармацевтические исследования супернатанта по разработанной автором методике.

Для определения параметров диссоциации цефтриаксона с эритроцитарными тенями и лейкоцитарной массой был использован метод равновесного диализа [WestphalU.1969]. Для диализа применялось диализное устройство с использованием полупроницаемой мембраны Servapor ® DialysisTubing (MWCO 12000-14000; porediameterca.

Концентрация антибиотика в сыворотке крови определялась с использованием высокочастотного жидкостного хроматографа (HPLC/MC) Agilent 1260 infinity.

Анализ содержания цефтриаксона в сыворотке крови экспериментальных животных проводился методом высоко эффективной жидкостной хроматографии с УФ детекцией.

Для успешного выполнения исследования диссертантом были использованы различные современные оборудования:

Хроматографическая система Agilent 1260 Infinity (Насос - G 1311 1260 PumpVL; Автосамплер – G 1329B 1260 ALS; Термостат для колонки G 1316A 1260 TCC; УФ - детектор - G 1314C 1260 VWDVL+) (Agilent Technologies, США). Колонка: ZORBAXE clipse plus C18 4,6 x 100 мм; 3,5 мкм (Agilent Technologies, США), защитная предколонка: Analytical Guard ColumnXDBC-18 4,6 x 12,5 мм; 5 мкм (Agilent Technologies, США).

В результате проведенных лабораторных исследований, автору удалось установить, что цефтриаксон с тенями эритроцитов связывается до 70% от внесённой дозы и в течение 24 часов происходит диссоциации во внеклеточное пространство более 80% препарата, с лейкоцитарной клеточной массой связывается 15,6±4,1% препарата от внесённой дозы, в присутствии 0.5 mM АТФ связывание увеличивается до 28,5 ± 2,7% и в течение 24 часов показатель диссоциации составляет более 60%.

2. С целью изучения фармококинетики антибиотика (цефтриаксон) включенного в клеточную транспортную систему (эритроцитарную, лейкоцитарную) и проведения сравнительного анализа эффективности каждой указанной системы, автор исследовал 4 основных показателя:

константу элиминации (Kel),
объём распределения (V)
тотальный клиренса (Cl),
период полувыведения (T1/2)
площадь под фармакокинетической кривой (AUC)

Фармокинетика антибиотика цефтриаксон в составе клеточных транспортных систем изучалась на 3 группах животных; 1. в составе лейкоцитарной транспортной системы, 2. эритроцитарной транспортной системы 3. внутривенно.

Концентрация антибиотика в сыворотке крови, гное и гомогенате воспалённого участка мышечной ткани определялась с использованием высокочастотного жидкостного хроматографа (HPLC/MC) Agilent 1260 infinity.

Обработка результатов была выполнена с применением программного обеспечения Agilent Lab Advisor. Количественное содержание цефтриаксона в анализируемых образцах рассчитывалось по калибровочному графику.

Для исследования константы элиминации (Kel), объёма распределения (V) тотального клиренса (Cl), периода полувыведения (T1/2) и площади под фармакокинетической кривой (AUC). при введении цефтриаксона в составе лейкоцитарной и эритроцитарной транспортной системы, диссертант проводил фармакокинетическое моделирование с использованием кинетических

уравнении, использовал фармакокинетическую программу Borgia 1.03 и расчётом основных фармакокинетических параметров, математическую модель для расчета достоверных показателей.

В результате проведенных экспериментальных и лабораторных исследовании, с использованием сложных, но высокоинформативных и достоверных методов и оборудований, с применением математических расчетов автору удалось установить точные численные показатели константы элиминации (Kel) и тотального клиренса (Cl), которые позволили достоверно определить особенности фармакокинетики цефтриаксона в составе эритроцитарной транспортной системы по сравнению с фармакокинетикой свободного препарата при внутривенном введении интактным кроликам указывающие на снижение численного значения константы элиминации (Kel) и увеличение кажущегося объёма распределения (V) при тенденции снижения тотального клиренса (Cl), увеличения периода полувыведения (T1/2) и площади под фармакокинетической кривой (AUC).

3. В исследованиях фармакокинетики цефтриаксона в составе лейкоцитарной транспортной системы по сравнению с фармакокинетикой свободного препарата при внутривенном введении интактным кроликам также были использованы количественные показатели константы элиминации (Kel), объёма распределения (V) тотального клиренса (Cl), периода полувыведения (T1/2) и площади под фармакокинетической кривой (AUC).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия проверки статистических гипотез Н-критерия Краскела - Уоллиса.

Исследования проводились совместно с сотрудниками лаборатории фармакологии NLA Назарбаев Университета были получены на аппарате IVIS Spectrum In Vivo Imaging System иллюстрации распределения зонда Alexa Fluor 680. Интерес представляют результаты проведенных работ, где был установлен факт пролонгации пребывания субстанции, связанной с лейкоцитарной транспортной системой, в организме, а также факт преимущественного распределения депонированной субстанции в тканях ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) или тканях системы мононуклеарных фагоцитов.

Полученные результаты работы, основанные на данных современных, высокоинформативных исследований, направленных на определения особенностей фармакокинетики цефтриаксона в составе лейкоцитарной транспортной системы по сравнению с фармакокинетикой свободного препарата при внутривенном введении интактным кроликам, необходимо считать достоверными.

4.-5. Исследования фармакокинетики цефтриаксона, введённого внутривенно в лейкоцитарных или эритроцитарных контейнерах были проведены на 30 животных (кролики) с моделью очаговой хирургической инфекции (абсцесс). Все животные были разделены на 3 группы в зависимости от способа введения препарата.

Достоверность результатов исследований подтверждается использованными фармакокинетическими критериями, как период полувыведения, объем распределения (V), площадь под фармакокинетической кривой (AUC), показатель тотального клиренса (Cl), параметр периода полувыведения (T1/2β), константу элиминации (Kel).

Статистический анализ проводился с помощью критерия Краскела-Уоллиса, критерия Манна-Уитни.

Фармакокинетика цефтриаксона в составе эритроцитарной транспортной системы, как и в составе лейкоцитарной транспортной системы, у кроликов с моделью очаговой хирургической инфекции характеризовалась сниженным пиком в сыворотке крови, более медленным распределением из центральной камеры в периферическую.
При этом, в 1 группе (эритроцитарной транспортной системе) накопление цефтриаксона в очаге воспаления (гной и окружающая мышечная ткань) увеличивается по сравнению с вариантом

введения свободного препарата (F возрастает с 0,03 до 0,09 для мышечной ткани и тенденция увеличения F для гноя - с 0,04 до 0,05), во 2 группе F возрастает с 0,03 до 0,13 для мышц и с 0,04 до 0,08 для гноя.

При сравнительном анализе динамики концентрации антибиотика в плазме крови в зависимости от лекарственной формы было установлено, что максимально быстрое падение концентрации отмечалось в группе, где животным вводили внутривенно свободный антибиотик, а наиболее медленное – в группе, где вводился антибиотик в составе лейкоцитарной транспортной системы.

6. Достоверность и обоснованность представленного вывода вытекает из результатов исследований приведенных в пунктах 4-5, где на оснований изучения результатов высокоинформативных фармакокинетических параметров (T1/2, AUC и MRT, Cl и Kel), были сделаны выводы, что:

При включении антибиотика цефтриаксон как в эритроцитарную транспортную систему, так и в лейкоцитарную транспортную систему выявляются однотипные изменения фармакокинетических показателей: пролонгация пребывания препарата в организме (повышение T1/2, AUC и MRT и снижение Cl и Kel), а также повышенное накопление в очаге гнойного воспаления. При однонаправленности изменений фармакокинетики различие между клеточными транспортными системами выражается в более высоких значениях T1/2, AUC (в 1,9 и 2,2 раза, соответственно) и более высоких значениях F (биодоступность или переход лекарственного препарата из центральной камеры (кровь) в периферическую (очаг гнойного воспаления) -в 1,5 раза для лейкоцитарной транспортной системы.

7. На основании результатов проведенных исследований, закономерно вытекает вывод, что лейкоцитарная транспортная система для антибиотиков по параметрам фармакокинетики может считаться более перспективной по сравнению с эритроцитарной клеточной транспортной системой, поскольку введение цефтриаксона в составе лейкоцитарной транспортной системы обеспечивает более высокий уровень концентрации антибиотика в очаге воспаления и удержание его в течение более длительного времени.

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, исходят из сущности самой работы и обоснованы результатами проведенных исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась путем сравнения различных способов введения с использованием непараметрического критерия проверки статистических гипотез Н-критерия Краскела - Уоллиса (для α=0,05) с последующим post-hoc (апостериорным) множественным сравнением между отдельными группами. Ещё одним методом оценки был ROC - анализ, в котором для сравнения двух путей введения использовался показатель AUC (Area Under Curve).

4. Степень новизны каждого научного результата (научного положения, вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации):

На основании результатов исследования раскрыта научная новизна выполненной работы. Все пункты во введении изложены четко, логично и подтверждены на материалах собственного исследования.

1. Проценты связывания антибиотика цефтриаксона с тенями эритроцитов (70%) и лейкоцитарной клеточной массой (28%), а также степени ее диссоциации (80% и 60%) в течение 24 часов установлено впервые.

2. – 3.. Особенности фармакокинетики цефтриаксона в составе эритроцитарной транспортной системы, как и в составе лейкоцитарной транспортной системы, на основе определения изучения константы элиминации (Kel), объёма распределения (V), тотального

клиренса (Cl), периода полувыведения (T1/2) и площади под фармакокинетической кривой (AUC) проводится впервые.

4. – 5 Фармакокинетика цефтриаксона в составе эритроцитарной и лейкоцитарной транспортной системы у кроликов с моделью очаговой хирургической инфекцией с исследованием численного значения константы элиминации (Kel), объёма распределения (V), тотального клиренса (Cl), периода полувыведения (T1/2), площади под фармакокинетической кривой (AUC), среднего времени удержания (MRT), параметра перехода препарата из центральной камеры (кровь) модели в периферическую камеру (гнойный очаг воспаления) (F) ранее не проводилось.

6 - 7. Большинство известных работ были направлены на изучение и разработку эритроцитарного транспорта лекарственных препаратов [Кузнецова С.А., Орецкая Т.С., 2010, Жумадилов Ж.Ш., Макаренкова Р.В., 1990, Ершов А.Л., Карпушина И.А., 2006, Левин И.Г., 1998]. В качестве препарата включаемые в транспортную систему использовались антибиотики группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин) или цефалоспорин 1 поколения (цефамезин).

Результаты сравнительного анализа эффективности применения эритроцитарной и лейкоцитарной транспортных систем включающие антибиотик III поколения цефалоспоринов являются новыми.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов:

Работа направлена на решение актуальной проблемы современной медицины в целом. Исследование характеризуется внутренним единством, четкой последовательностью изложения научного материала. Диссертация имеет большое научное и практическое значение. Выводы и практические рекомендации обоснованы результатами научно-экспериментальных исследований и соответствуют поставленным задачам. Все основные положения выполненного исследования отражены в 7 публикациях, из них: 3 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 1 публикация в международном научном издании, входящий в информационную базу компании Scopus «GeorgianMedicalNews».

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи:

Для улучшения результатов хирургического лечения больных с хирургической инфекцией автором разработаны и научно обоснованы методы экстракорпоральной фармакотерапии с применением клеточной транспортной системы, что позволяет повысить эффективность комплексного лечения больных с острой хирургической инфекцией.

Полученные соискателем научные результаты вносят большой вклад в развитие хирургии и имеют значительное теоретическое и практическое значение.

7. Потверждение, опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертационной работы:

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на 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-ой ежегодной международной научно-практической конференции «актуальные вопросы медицины» (г.Баку, 2016 г.); на заседании кафедры хирургических болезней № 2; на научно-экспертной комиссии хирургических дисциплин КГМУ.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации:

В работе имеются отдельные грамматические ошибки, стилистические погрешности и опечатки.

В актуальности – Нет ни слова об актуальности проблемы хирургической инфекции: частота, летальность, осложнения связанные с неэффективностью традиционных методов лечения.

Цель – Определение перспективности систем направленного транспорта антибиотиков на основе аутологичных клеток крови по фармакокинетическим параметрам

Более точное определение цели работы будет –Провести сравнительный анализ эритроцитарной и лейкоцитарной систем направленного транспорта антибиотиков в очаге хирургической инфекции, по фармакокинетическим параметрам.

Задачи- 1. Получение контейнеров для антибиотиков на основе аутологичных клеток крови……

Учитывая собственные разработки метода автора, более целесообразно будет не получение, а разработать способы использования аутологичных клеток в качестве контейнеров для антибиотиков

2-3 Можно объединить – Изучить фармакокинетику модельного антибиотика в норме и патологии в эксперименте

4. Сравнение фармакокинетических параметров модельного антибиотика, включённого..

Рекомендуется – Провести сравнительный анализ эффективности лейкоцитарной и эритроцитарной транспортных систем

Научная новизна -

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

Здесь необходимо указать, что впервые на основе фармакокинетических параметров (перечислить) проведен сравнительный анализ эффективности двух систем

2. – 3 Выражение -Доказано возможность или положение ……..звучит неубедительно.

Необходимо использовать - Впервые, целенаправленно подтверждены , научно обоснованы, на фармакакинетических параметрах возможности и предположения.

Основные положения:

2 пункт -Особенностями фармакокинетики цефтриаксона при внутривенном введении в составе эритроцитарной транспортной системы либо в составе лейкоцитарной транспортной системы, по сравнению с внутривенным введением свободного антибиотика, являются увеличение периода полувыведения и кажущегося объёма распределения, снижение константы элиминации и клиренса цефтриаксона.

Нет конкретных значений, во сколько раз? Причем показатели не должны быть обобщающими, конкретно при каждой системе, по результатам исследований.

3. По фармакокинетическим параметрам лейкоцитарная транспортная система для антибиотиков может считаться более перспективной по сравнению с эритроцитарной клеточной транспортной системой

Перспективность транспортной фармакотерапии очевидна. Исследования диссертанта направлены на определения эффективности этих систем. Поэтому здесь необходимо отметить эффективность лейкоцитарной системы перед эритроцитарной. Необходимо убрать слово может быть, и конкретизировать на каких основаниях (по результатам работы) сделано это положение.

Практическая значимость:

Необходимо конкретизировать с учетом использования результатов работы в практике.

Параметры фармакокинетики антибиотика, депонированного в аутологичных клетках крови, установленные в работе, могут являться ориентиром при проведении клинических исследований

систем направленной доставки антибиотиков.

Результаты данной работы интересны прежде всего хирургам для лечения хирургической инфекции. Поэтому необходимы конкретные показания, методы (способы) терапии, дозировки препарата и т.д.

В главе 1. Обзор литературы представлен историей и исследованиями направленные на изучение и применение транспортной фармакотерапии.

Здесь представляет интерес использовались ли ранее те критерии фармакокинетики, которые исследовал диссертант, вообще как ранее изучалась фармакокинетика направленного транспорта?

Глава 2. Материалы и методы исследования:

Материалами исследования служили 48 кроликов. Необходимо было здесь же разделить их на две группы – основная (с моделью гнойного очага) и контрольная (здоровые). В свою очередь каждая группа делится на две подгруппы – с эритроцитарной транспортной системой и лейкоцитарной.

В главе не описаны использованные автором методы исследования- лабораторные, сцинтиграфические, радиоизотопные с меченым изотопом, флуоресценция, жидкостная хромотография. Методы цитологии, гистологии, морфологии и т.д.

Все это представляет интерес и подчеркивают глубину и качество исследовании. Большинство из них применяются впервые, при изучении фармакокинетики транспортных средств.

На микрофотографиях в главе 2.2. не указана степень увеличения

В главе 2.4. Биофармацевтические исследования – идет повторение описания методики получения лейкоцитарной системы транспорта.

В 2.6. Исследования фармакокинетики у контрольной группы

Сразу же дается способ моделирования гнойного очага. Рекомендуется способ моделирования ГО в отдельную главу, с описанием существующих или предлагаемых способов.

В главе 3.2 В фармакакинетике антибиотика есть некоторые противоречия. Автор пишет, что уровень концентрации препарата в ЛТС и ЭТС через 24 часа в условиях эксперимента определить не удалось. В тоже время описывается концентрация при ЭТС в течение 16 ч, а ЛТС более 24 часов.

Интерес представляет рисунок (фото) 16- распределение флурохрома, но нет пояснения к этим рисункам.

3.4. Если исходить из положения, что эффективность антибиотика определяется уровнем концентрации в очаге поражения……. то ЛТС более оптимальна чем ЭТС. Нет цифровой статистики показывающие эту эффективность.

Заключение – необходимо конкретизировать, а именно вынести определенные результаты исследования.

Выводы: На 4 задачи выведены 7 выводов, это объясняется тем, что автор отдельно выделил пункты по двум системам эритроцитарную и лейкоцитарную. Однако, вывод №4 слишком громоздкий, рекомендуется ее сократить и конкретизировать.

Вывод №6 представляет собой набор аббревиатур ($T_{1/2}$, AUC и MRT, Cl и Kel), без конкретных цифр. Рекомендуется оставить более значимые показатели и расшифровать эти аббревиатуры.

Вывод №7- Лейкоцитарная транспортная система для антибиотиков по параметрам фармакокинетики может считаться более перспективной по сравнению с эритроцитарной….

Необходимо конкретизировать эффективность лейкоцитарной транспортной системы на статистических данных по результатам работы. Указать какими параметрами.

Указанные замечания не принципиальны, имеют преимущественно редакционный характер, не касаются существа исследования и не снижают общей положительной оценки работы.

9. Заключение о возможности присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности «Медицина»

Диссертационная работа Юсифова Замига Ализамин оглы «Фармакокинетические аспекты направленного транспорта антибиотиков в очаг хирургической инфекции с помощью клеточных носителей» является завершенным научным трудом, результаты которого можно квалифицировать как новое научное обоснование решения одной из самых актуальных проблем хирургии.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям, а диссертант достоен присуждения ученой степени доктора философии (PhD), по специальности – «Медицина» 6D110100

Заведующий кафедрой
Хирургии №2, КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова
доктор медицинских наук, профессор **М.У.МУКАНОВ**

«29» 09 2017 г.

КЕНСЕ
КАНЦЕЛЯРИЯ

ҚОЛЫН РАСТАЙМЫН
С.Ж.Асфендияров атындағы
ҚазҰМУ-дың кеңсе меңгерушісі
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Зав. канцелярией
КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова