МИНОБРНАУКИ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)

Университетская пл., 1, Воронеж, 394018.
Тел. (473) 220-75-21. Факс (473) 220-87-55.
E-mail: office@main.vsu.ru
http://www.vsu.ru
ОКПО 02068120, ОГРН 1023601560510
ИНН/КПП 3666029505/366601001

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по науке, инновациям и цифровизации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», доктор физико-математических наук, доцент
_____ Костин Д. В.
«10» 10 2026 г.

21.10.2026 № 1506-126
На № _____ от ____.____.20____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» о научно-практической ценности диссертации Османовой Селины Ягьяевны на тему «Разработка методики оценки антимикробной активности антибиотиков с применением биолюминесцентного анализа», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

9 листов № 1230/02-23-117
26 10 2026
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-13

Актуальность темы

Актуальность диссертационного исследования обусловлена необходимостью совершенствования методологической базы контроля качества антибактериальных лекарственных средств в рамках современной фармацевтической науки и практики. Основным показателем качества антибиотиков является их антимикробная активность, которая в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ) оценивается методом диффузии в агар. Данный метод характеризуется значительной продолжительностью анализа (24-72 ч), высокой трудоёмкостью выполнения, необходимостью использования тест-микроорганизмов различных групп патогенности (в соответствии с классификацией ВОЗ и требованиями СанПиН 3.3686-21), а также выраженной зависимостью получаемых результатов от вариа-

бельности биологических компонентов – качества питательных сред, характеристик посевного материала и условий культивирования. Указанные факторы обусловливают относительно низкую воспроизводимость результатов и затрудняют стандартизацию процедуры, что снижает её пригодность для рутинного применения в условиях контрольно-аналитических лабораторий. Перспективной альтернативой выступает применение методов, основанных на явлении бактериальной биолюминесценции. Данные подходы обладают рядом аналитических преимуществ: высокой чувствительностью, экспрессностью, возможностью инструментальной регистрации сигнала, а также потенциалом для частичной автоматизации и унификации условий проведения испытаний.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ кафедры медицинской и фармацевтической химии Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» «Разработка биолюминесцентных аналитических технологий на основе светящихся бактерий акваторий Черного и Азовского морей и рекомбинантных lux-биосенсоров для оценки биологического действия веществ и материалов различной природы», номер государственной регистрации темы 0108U001523.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые экспериментально обоснована и доказана применимость биолюминесцентных тест-бактерий *Photobacterium leiognathi* Sh1 для определения антимикробной активности антибиотиков в рамках фармацевтического анализа. В частности, при использовании метода диффузии в агар установлены количественные взаимосвязи между диаметрами зон задержки роста указанного штамма и концентрациями 17 антибиотиков, что расширяет представления о чувствительности биолюминесцентных микроорганизмов к соединениям с различным механизмом антимикробного действия.

Впервые разработаны методики оценки антимикробной активности ан-

тибиотиков, основанные на регистрации изменения интенсивности бактериальной биолюминесценции штамма *P. leiognathi* Sh1. Для обеспечения аналитической корректности методик экспериментально определены и оптимизированы ключевые параметры: условия культивирования тест-микроорганизмов, оптимальное количество инокулята, необходимое для получения достоверных результатов, а также критерии регистрации биолюминесцентного сигнала. Установлен перечень растворителей, совместимых с биолюминесцентной системой и пригодных для проведения анализа, определён рабочий диапазон концентраций антибиотиков, обеспечивающий применимость разработанных методик.

Впервые проведена комплексная валидационная оценка разработанных методик биолюминесцентного анализа и подтверждена их пригодность для целей контроля качества антибиотиков путём установления валидационных характеристик в соответствии с требованиями, предъявляемыми к аналитическим методикам в фармацевтической практике.

Впервые определена антимикробная активность кларитромицина, меропенема тригидрата, хлорамфеникола, налидиксовой кислоты, левофлоксацина гемигидрата, ципрофлоксацина, фуразолидона и нитрофурала методом биолюминесцентного анализа с количественным выражением результатов через биолюминесцентный индекс.

На основании совокупности экспериментальных данных подготовлен проект общей фармакопейной статьи «Определение антимикробной активности антибиотиков и других противомикробных средств методом биолюминесцентного анализа», формирующий нормативно-методическую основу для внедрения данного подхода в практику фармацевтического контроля.

Научная новизна результатов исследования подтверждена патентами Российской Федерации: RU 2838567 C1 «Способ оценки антимикробной активности веществ» (от 21.04.2025) и RU 2867877 C1 «Способ оценки антимикробных свойств извлечений, полученных из растений семейства Яснотковые (*Lamiaceae*) и выделенных из них биологически активных веществ»

(от 11.08.2026).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность научных положений и выводов диссертационного исследования обеспечена достаточным объёмом экспериментальных данных, полученных в ходе систематического изучения антимикробной активности ряда соединений с применением как традиционных, так и вновь разработанных методик. В работе использованы стандартизованные подходы фармацевтического анализа (в том числе метод диффузии в агар в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации), а также оригинальные методики биолюминесцентного анализа, для которых проведена валидационная оценка по ключевым характеристикам (чувствительность, предел обнаружения, предел количественного определения и др.), что подтверждает их надёжность и пригодность для аналитических целей.

Полученные выводы и практические рекомендации логически вытекают из совокупности экспериментальных результатов, включая установленные количественные зависимости между концентрациями 17 антибиотиков и показателями антимикробного эффекта (диаметрами зон задержки роста и значениями биолюминесцентного индекса), а также подтверждённые оптимальные параметры проведения анализа (условия культивирования, количество инокулята, критерии регистрации сигнала, перечень пригодных растворителей, рабочий диапазон концентраций). Воспроизводимость результатов подтверждена в серии параллельных определений, а статистическая обработка данных выполнена с применением общепринятых методов вариационной статистики, обеспечивающих объективную оценку погрешности и достоверности различий.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. Практическая значимость и корректность предложенных решений дополнительно подкреплены разработкой проекта общей фармакопейной статьи «Определение антимикробной актив-

ности антибиотиков и других противомикробных средств методом биолюминесцентного анализа», а также правовой охраной полученных технических решений – патентами РФ RU 2838567 C1 и RU 2867877 C1, что свидетельствует о научной обоснованности и новизне разработанных подходов.

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 3 статьи в рецензируемых ВАК научных изданиях, получены 2 патента РФ на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость работы состоит в развитии методологической базы фармацевтического анализа: впервые обоснована применимость штамма *Photobacterium leiognathi* Sh1 для оценки антимикробной активности антибиотиков, установлены количественные зависимости показателей биолюминесценции от концентрации действующих веществ, разработан и валидирован комплекс экспресс-методик, а также подготовлен проект фармакопейной статьи, закладывающий основу стандартизации нового аналитического подхода. Патентная защита решений (RU 2838567 C1, RU 2867877 C1) подтверждает оригинальность разработок и их потенциал для дальнейших исследований, в том числе при скрининге природных соединений.

Практическая значимость определяется возможностью внедрения разработанных методик в систему контроля качества лекарственных средств благодаря таким преимуществам, как сокращение времени анализа по сравнению с традиционными методами, повышение объективности и воспроизводимости результатов, снижение требований к уровню биологической безопасности и уменьшение затрат на проведение испытаний. Результаты работы востребованы контрольно-аналитическими лабораториями, фармпредприятиями и регуляторными структурами для совершенствования системы обес-

печения качества и безопасности антибактериальных препаратов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертации, практические рекомендации, полученные в диссертационном исследовании «Разработка методики оценки антимикробной активности антибиотиков с применением биолюминесцентного анализа», рекомендуется внедрять в практическую работу контрольно-аналитических лабораторий фармацевтических предприятий, а также испытательных центров, осуществляющих контроль качества лекарственных средств.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе при реализации образовательных программ по направлению «Фармация»; в программах дополнительного профессионального образования и повышения квалификации специалистов контрольно-аналитических лабораторий – для ознакомления с перспективными экспресс-методами оценки антимикробной активности и подходами к их стандартизации; а также при подготовке учебно-методических материалов и разработке лабораторных практикумов – для формирования у обучающихся навыков работы с биолюминесцентными системами и интерпретации результатов экспресс-анализа.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Замечания:

1. В работе присутствуют неудачные фразы и некорректные выражения. В частности, на стр. 16 автор указывает, что антимикробная активность β-лактамных антибиотиков обусловлена атомом азота в лактамном кольце. Вынуждены не согласиться с этим, т.к. известно, что активность придает именно целостность β-лактамного цикла. На стр. 18 автор указывает, что антибиотики группы тетрациклинов содержат 4 связанных бензольных кольца. Вынуждены не согласиться с этим, т.к. известно, что тетрациклины являются производными нафтацена.

2. В некоторых случаях в работе автор приводит торговые наименования изученных фармацевтических субстанций (например, фурацилин на стр. 147-148). Следовало бы использовать их международные непатентованные наименования, указанные в фармакопейных статьях ГФ РФ.

3. На наш взгляд, следовало бы, в обзоре методов анализа исследованных антибактериальных лекарственных веществ более глубоко проработать научную литературу в части обобщения и систематизации данных об условиях их определения современными методами физико-химического анализа, а также представить анализ не только ГФ США и Европейского союза, но и фармакопеи ЕАЭС. Автор же приводит общие фразы и известные обсуждения о методах.

Вопросы:

1. Автором показана деградация β-лактамных антибиотиков при инкубировании при 37°С в питательных средах. Исследовались ли влияние температуры и времени независимо друг от друга при изучении процесса деградации антибиотиков в динамике во всем периоде? Как ведут себя в данных условиях антибиотики других изучаемых химически групп?

2. Возможно ли использование штаммов со столь отличными условиями инкубации (температура, время, ионная сила) в сравнении с эталонными фармакопейными штаммами (в условиях значительных отличий от развития патогенных микроорганизмов в организме человека)? Что предлагает автор, если ни один из исследованных новых штаммов бактерий не был эквивалентен *S.aureus*?

3. На сколько воспроизводима величина интенсивности биолюминесценции (БЛИ) тест-микроорганизмов, использованных автором в подобранных условиях до внесения исследуемых антибитиков? Какова практическая применимость зависимостей площадей зон подавления роста и БЛИ от концентраций антибиотиков без использования стандартных образцов для сравнения, а только с использованием статистически обработанных данных?

4. Какова практическая возможность промышленной культивации целевого штамма *Photobacterium leiognathi* Sh1 на территории РФ для целей массового внедрения в практику рутинного фармацевтического анализа?

5. Поясните, пожалуйста, практическую значимость применения разрабатываемых методик для фармацевтических субстанций с антибактериальным действием (фторхинолоны, нитрофураны и т.п.) с учетом стабильности их структуры и разработанности физико-химических методов анализа в контроле их качества?

6. При валидации разработанной методики автор делает заключение о ее валидности, приводя значения коэффициентов относительных стандартных отклонений в некоторых случаях более 10%, а коэффициентов корреляции менее 0,99. Какими критериями пользуется автор?

7. По скольким точкам строились линейные зависимости и рассчитывались уравнения линейных зависимостей интенсивности биолюминесценции от концентрации изученных антибиотиков? Достаточно ли с точки зрения автора 4-х точек для расчета коэффициентов корреляции (рис. 43-50 и др.)?

Однако, указанные замечания рекомендательного характера не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности актуальной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Османовой Селины Ягьяевны «Разработка методики оценки антимикробной активности антибиотиков с применением биолюминесцентного анализа», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармации.

В исследовании Османовой Селины Ягьяевны решена важная современная научная задача фармацевтической химии – разработка и валидация экспресс-метода определения антимикробной активности антибиотиков на основе бактериальной биолюминесценции, обеспечивающего повышение

оперативности, воспроизводимости и безопасности контроля качества антибактериальных лекарственных средств, а также формирование нормативной основы для внедрения данного подхода в практику фармацевтического анализа.

Диссертационная работа Османовой Селины Ягьяевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» (протокол № 1506-03 от «20» октября 2026 г).

Заведующая кафедрой
фармацевтической химии и фармакогнозии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Воронежский государственный университет»,
доктор фармацевтических наук, профессор
3.4.2 «Фармацевтическая химия,
фармакогнозия» Тринеева Ольга Валерьевна

Подпись Тринеевой Ольги Валерьевны, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный университет» Лопаева М.А.
«21» 10 2026 г.

С отзывом ознакомлена. 26.10.2026 г.