

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.х.н., доцента Рудаковой Людмилы Васильевны на диссертационную работу Чибисовой Татьяны Викторовны «Экстракция местных анестетиков: закономерности и применение в анализе», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.02 – Аналитическая химия

Актуальность темы диссертационного исследования. В настоящее время, когда здоровьесбережение населения определено как одна из приоритетных целей внутренней политики государства, актуальность работы является несомненной. Широкое применение лекарственных средств в ветеринарии привело к тому, что их все в больших количествах стали обнаруживать в продукции животноводства, что, в свою очередь, обусловило проблему разработки способов их обнаружения и определения. Диссертация посвящена разработке эффективных приемов пробоподготовки в анализе одной из групп лекарственных веществ (местных анестетиков: новокаина, лидокаина, анестезина) методом экстракционного концентрирования и способов их определения в концентрате. Результаты проведенного исследования интересны и важны как для контроля качества пищевой продукции, так и для фармацевтического и химико-токсикологического анализа.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с перспективным планом научно-исследовательской работы кафедры физической и аналитической химии «Воронежского государственного университета инженерных технологий по теме «Теоретическое обоснование, разработка инновационных решений для совершенствования технологических процессов, средств их контроля и оценки экологической безопасности», № ГР 01201253870, код ГРНТИ: 31.15.19.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа Чибисовой Т.В. базируется на фундаментальных знаниях в области аналитической химии. Изучение возможностей использования жидкостной экстракции для выделения и кон-

центрирования местных анестетиков из водных растворов и сложных многокомпонентных систем (биологических жидкостей, пищевых продуктов, фармацевтических препаратов) с последующим их определением, проводилось при использовании в качестве исходной теоретической основы фундаментальных работ российских и зарубежных ученых. Необходимая глубина анализа и достоверность выводов обеспечивается применением общенаучных теоретических методов и практических приемов, тщательным изучением современного состояния проблемы, использованием комплекса современных и классических методов анализа, грамотным применением методов статистико-математической обработки экспериментальных данных. Для подтверждения рабочих гипотез и представлений автор использовал также квантово-химические расчеты и процедуры оптимизации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Комплексный подход в выборе методов исследования, продуманность постановки эксперимента, сопоставление полученных результатов с известными экспериментальными и теоретическими данными убеждают в достоверности результатов, приведенных в диссертации. Научная новизна разработок подтверждается наличием 3-х патентов РФ и положительным решением о выдаче 4-го, публикациями в информационных бюллетенях Воронежского ЦНТИ, апробацией в ФГБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии №97 Федерального медико-биологического агентства».

Значимость для науки имеют установленные закономерности экстракционной способности растворителей ряда алифатических спиртов по отношению к изученным веществам, а также взаимосвязи их экстракционных характеристик с химической структурой; подтвержденные квантово-химическими расчетами и анализом ИК-спектров структуры комплексов анестетиков с растворителями и сольватропными реагентами; оптимизированные составы подвижных фаз для разделения анестетиков в тонком слое сорбента, условия центрирования и определения анестетиков в концентратах.

Практическую значимость работы определяет разработанный комплекс способов определения анестетиков в водных средах, пищевых продуктах, биологическом материале с применением фото- и потенциометрии, жидкостной и газовой хроматографии, а также хромато-масс-спектрометрии после экстракционного концентрирования. Разработанные методики прошли апробацию в лаборатории ФГБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии №97 Федерального медико-биологического агентства».

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Чибисовой Т.В. представлена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Список литературы включает в себя 240 источников, в том числе 69 зарубежных.

Содержание и оформление диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Во введении автор отражает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследований, определяет научную новизну и практическую значимость работы, излагает положения, выносимые на защиту.

В первой главе (обзоре литературы) представлен аналитический обзор современных методов определения местных анестетиков. Как оказалось, за последние 20 лет этому вопросу посвящено всего лишь 125 работ. Для выделения и концентрирования анестетиков используется, как правило, жидко-жидкостная и твердофазная экстракция. Обзор содержит богатый информационный материал, сформированы обобщающие таблицы по экстракционному и сорбционному концентрированию местных анестетиков в различных объектах. Литературный обзор позволяет сделать вывод о недостаточной степени проработанности данного вопроса (отсутствие методик эффективно концентрирования с последующим определением).

Во второй главе приведены структуры и физико-химические свойства анестезина, новокаина и лидокаина; описаны системы растворителей, сольвотропных реагентов и используемых высаливателей. Перечислены методы инструментального анализа и приведены устройства, применяемые в работе

для анализа концентратов. Описаны условия проведения экстракции и способы оценки ее эффективности, а также достоверности результатов анализа.

Третья глава содержит результаты изученных закономерностей экстракции местных анестетиков. Установлены наиболее эффективные условия экстрагирования (щелочная среда и использование для высаливания насыщенных растворов сульфата аммония и карбоната калия). Описаны на основании ИК-спектров и квантово-химических расчетов электрофильно-нуклефильные взаимодействия анестетиков с молекулами растворителей и структуры с образованием водородных связей. Установлены логарифмические корреляции между коэффициентом распределения анестетиков и числом атомов углерода в молекулах алифатических спиртов, а также физико-химическими свойствами растворителей (показателем преломления, параметром растворимости Гильдебрандта, диэлектрической проницаемостью). При изучении экстракции бинарными системами растворителей были обнаружены и изучены синергетический и антагонистический эффекты. В этой главе приведены результаты экстракции растворами сольватропных реагентов, оценена устойчивость образующихся комплексов, проведены квантово-химические расчеты структур. Полученные результаты позволили определить системы, наиболее эффективные для выделения анестетиков из водных сред.

В четвертой главе описаны апробированные для реальных объектов способы концентрирования с последующим определением. Приводится комплексная схема определения местных анестетиков в водных средах, в биологических жидкостях и материале, в молоке и фармацевтических препаратах. Жидкостно-экстракционная подготовка проб сочетается с ТСХ, ВЭЖХ, ГЖХ-МС определением, потенциометрическим неводным титрованием. Предложенные способы экспрессны, сопоставимы с данными фармакопейных методик, точность определений подтверждена методом «введено-найдено», погрешность в большинстве случаев не превышает 10%.

В результате проведенных исследований была изучена экстракционная способность по отношению к новокаину, лидокаину и анестезину ряда индивидуальных растворителей разных классов соединений и их бинарных смесей, образующиеся межмолекулярные комплексы смоделированы с использованием квантово-химических расчетов. Оптимизированы условия эффективного изолирования анестетиков из растворов, фармацевтических препаратов, плазмы крови, урины, печени, молока; предложенные экстракционные системы позволяют добиваться практически полного их извлечения и концентрирования. Для количественного определения анестетиков в концентрате разработан комплекс спектрофотометрических, хроматографических и потенциометрических способов, характеризующихся высокой чувствительностью и погрешностью, характерной для инструментального анализа.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты выполненной диссертационной работы могут быть использованы в химико-токсикологических лабораториях, при проведении фармацевтического анализа, в контроле качества пищевой продукции животного происхождения, в высших учебных заведениях, ведущих подготовку химиков-аналитиков, химиков-технологов, провизоров.

Автор диссертационной работы справился с поставленными в исследовании задачами, полученные автором результаты не вызывают сомнения и отражены в более чем достаточном количестве публикаций в журналах, рекомендованных ВАК (5 публикаций), в материалах тезисов профильных конференций. Публикации автора достаточно полно отражают содержание диссертации, а содержание автореферата соответствует ее основным положениям.

Замечания по диссертационной работе и автореферату

1. В литературном обзоре нет критического сопоставления достоинств и недостатков известных методов определения анестетиков.
2. В экспериментальной части при описании применяемых методик определения излишне подробно описаны принципы метода ТСХ, в то время

как условия анализа концентратов методами ВЭЖХ и МС-ГЖХ приведены слишком лапидарно, что не позволяет по приведенным методикам воспроизвести их заинтересованному исследователю. Частично описание этих методик вынесено в главу 4.

3. При описании статистической обработки результатов приведен стандартный набор общеизвестных формул, не привязанный к первичным данным. В этом разделе было бы уместнее дать описание и привести таблицы с первичными данными по выполненному симплекс-решетчатому планированию эксперимента. А в главе 4 обсудить результаты планирования.

4. При изучении жидкостно-жидкостной экстракции излишне большое внимание было уделено экстракции индивидуальными органическими растворителями, заведомо малоэффективными для экстракционной пробоподготовки достаточно гидрофильных аналитов. Можно было бы не заострять внимание на исследовании экстракционной способности этих индивидуальных растворителей.

5. Установление наличия антагонистических эффектов при использовании некоторых смесей растворителей также не представляет прикладного интереса в аналитической химии, в отличие от обнаруженного эффекта синергизма. Интерпретации возникновения антагонистических эффектов можно было бы уделить меньше внимания, достаточно констатации обнаруженных фактов и условий их возникновения.

6. В выводе 2 указывается, что установлена зависимость логарифма коэффициента распределения анестетиков от числа атомов углерода в молекулах сольвотропных веществ (диалкилфталатов и алифатических спиртов). Это достаточно архаичный подход, было бы правильней определять зависимости между логарифмом коэффициента распределения аналита и критерием гидрофобности Ганча-Лео для этих соединений ($\log P$), который легко рассчитывается с применением программного обеспечения, доступного даже в он-лайн режиме.

7. Автореферат и диссертация при аккуратном и грамотном оформлении, тем не менее, содержат некоторые опечатки, стилистические неточности. Есть и странные заключения, написанные, видимо, по невнимательности, например, на стр. 55 диссертации автор пишет, что «сольватирующая способность 1,4-диоксана эфира обусловлена способностью образовывать водородные связи между СО-группой анестетика и эфирным атомом кислорода», а ниже указано, что СО-группа является донором протона. Обращает на себя внимание факт, что автор использует не систематическую номенклатуру, принятую в современной химической научной литературе, а устаревшую рациональную, чаще применяемую в других отраслях знания, например, в пищевой технологии.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней.

Приведенные замечания не влияют на высокую оценку работы. Содержание диссертации соответствует паспорту заявленной специальности, это законченный научный труд, выполненный на высоком научном уровне. Диссертация Чибисовой Татьяны Викторовны соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований изложены новые научно обоснованные решения в области экстракционно-инструментальных способов выделения, концентрирования и определения местных анестетиков из водных растворов и сложных многокомпонентных матриц, в том числе и биологического происхождения. Результаты данной работы вносят определенный вклад в развитие аналитической химии.

В целом, диссертационная работа представляет законченное решение поставленной проблемы, имеет научную и практическую ценность, новизну и позволяет считать ее соответствующей требованиям п.9 «Положения ВАК Министерства образования и науки РФ о порядке присуждения ученых степе-

ней и присвоения ученых званий».

По объему и глубине изучения поставленного вопроса, степени его проработки и анализа, научному и практическому значению диссертационная работа «Экстракция местных анестетиков: закономерности и применение в анализе» отвечает требованиям к кандидатским диссертациям, а ее автор Чибисова Татьяна Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – «Аналитическая химия».

Доктор химических наук, доцент,
заведующая кафедрой фармацевтической химии
и фармацевтической технологии ГБОУ ВПО
«Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,

Рудакова Людмила Васильевна

394036, г. Воронеж
Ул. Студенческая, 10
Тел.: (473) 253-02-49
E-mail: pharmchem.vgma@mail.ru

Подпись д.х.н., доцента Рудаковой Л.В. заверяю
Начальник УК ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

С.И. Скорынин

«10» 06 2015 г.

