

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

на диссертационную работу Фотеевой Лидии Сергеевны на тему: «Капиллярный электрофорез как метод идентификации форм существования, оценки фармакологических свойств и анализа препаратов противопухольных комплексов металлов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 — аналитическая химия

Лекарственные препараты на основе комплексов металлов получили распространение в терапии анемии, астмы, артрита, их применяют в радиоизотопной визуализации (кобальт, технеций), магнитно-резонансной терапии (гадолиний) и химиотерапии рака (платины, рутений, галлий). Попадая в организм человека эти комплексы участвуют в процессах гидролиза, окисления-восстановления и взаимодействуют с белками плазмы крови. Несомненно, что эти процессы могут изменять активность лекарственных средств, поэтому важнейшей задачей аналитической химии в этой области является изучение возможных химических превращений металло-лекарственных препаратов в живом организме, и оценке содержания их различных химических форм в биологических жидкостях и тканях. Для лабораторного контроля указанных процессов наиболее пригоден метод капиллярного электрофореза (КЭФ), условия разделения и определения в котором менее всего могут влиять на химический состав анализируемого объекта. Возможности КЭФ в этом плане до конца пока не выяснены, в связи с чем *поставлена задача* диссертационной работы Л.С.Фотеевой *обоснована*, а ее тема, несомненно, *актуальна* и важна для оптимизации лекарственной терапии.

Выполненная работа представляет собой системное исследование, в котором ставится и решается важная аналитическая задача — расширение аналитических возможностей капиллярного электрофореза физиологически активных комплексов металлов, включая совершенствование методологии метода при оценке устойчивости комплексов и кинетики их превращений в условиях близких к физиологическим. Важным результатом исследования явилась разработка способа оценки относительной липофильности

исследованных комплексов галлия и рутения и оценка химических форм галлия в реальном объекте – сыворотке крови. В таком ракурсе выполненная работа проведена впервые.

Основные результаты, полученные автором и имеющие принципиальную научную новизну, состоят в следующем:

- предложена комплексная методология изучения противоопухолевых металло-лекарственных соединений, позволяющая исследовать устойчивость и кинетику превращений комплексных соединений металлов, имеющих разную лабильность, исследовать взаимодействие с белками крови, влияние окислителей и восстановителей крови, выявлять химические формы, и оценивать их липофильность, определяющую поведение в рамках взаимосвязи «структура-биологическая активность» фармпрепарата и определять содержание в лекарственной форме в биообъекта и исходном фармпрепарате;

- показана высокая аналитическая эффективность гибридного метода анализа КЭФ-ИСП-МС, позволяющая на 1-2 порядка снизить предел обнаружения металло-лекарственных препаратов, исследовать из превращения на физиологическом уровне, сочетать этот вариант с традиционным КЭФ с фотометрическим детектором и выявлять роль тех или иных транспортных белков, участвующих в доставке препарата к пораженному органу;

- показано, что сочетание методов мицеллярной электрокинетической хроматографии (МЭКХ) и микроэмульсионной электрокинетической хроматографии (МЭЭКХ) позволяет быстро оценивать липофильность комплексов металлов разной структуры, лабильности и заряда, который сочетается с классическим параметром липофильности в системе «октанол-вода»; оптимизированы условия определения липофильности, связанные с природой комплекса металла и условиями его распределения в мицеллу;

- показана возможность концентрирования нейтральных комплексов металлов методом МЭКХ, использующем жидкие наноразмерные мицеллы, в режиме on-line в капилляре как нанореакторе.

В итоге можно констатировать, что проделанная работа позволила лучше понять принципы выбора и достижения наибольшего практического эффекта при использовании противопухольных препаратов в сочетании с простым, экспериментальным и высокоэффективным методом КЭФ в клиническом анализе и расширить границы его применения в фармакокинетике и предварительном скрининге новых аналогичных. Важными для практики применения и фармацевтической промышленности являются метод, позволяющий контролировать устойчивость препарата оксихинолината галлия в готовой лекарственной форме и метод концентрирования нейтральных комплексов металлов в МЭЖХ изотахофоретической фокусировкой, что расширяет возможности определения содержания препарата в биологических жидкостях. Указанные возможности, в совокупности с предложенными конкретными методиками, реализованными как на искусственных, так и реальных объектах, составляют *практическую значимость* данной работы.

Комплексный и многоплановый подход к решению поставленной задачи, состоящий в использовании большого числа экспериментальных методов и факторов, а также соответствие результатов, полученных различными указанными выше методами и применение хемометрических методов обработки результатов являются основой *высокой степени обоснованности и достоверности полученных автором научных положений, выводов и рекомендаций и новизны результатов*.

Все 7 глав диссертации написаны логично, ясно, хорошим языком, содержат постановку задачи в начале главы, выводы не только в конце глав, но даже отдельных параграфов, общие выводы, иллюстративный материал в виде таблиц и рисунков. Результаты в таблицах в подавляющем большинстве представлены верно. Обзор литературы отличается краткостью и системностью анализа литературных данных, их критическим обсуждением и заканчивается постановкой задач исследования.

Замечания и вопросы, которые можно сделать по данной работе не носят принципиального характера и могут быть квалифицированы как пожелания, способные улучшить качество работы.

1. В диссертации говорится, что образование хелатных структур способствует большей устойчивости хелатов галлия к гидролизу, который ограничивал применение солей галлия. Понятно, что причиной является конкуренция реакций гидролиза и комплексообразования. Вопрос в том: играет ли в этом случае роль константы устойчивости комплекса или же её соотношения с устойчивостью комплекса галлия с белками? Есть ли литературные сведения об этом?

2. Глава 3 содержит всего 3 страницы описания эксперимента. Наверное можно было бы дать сам исходный экспериментальный материал, например, электрофореграммы при оценке заряда комплексов или графические зависимости, использованные для расчета констант скоростей гидролиза комплексов галлия и, таким образом, увеличить её объем в качественном плане.

3. Не совсем понятен принцип, которым руководствовался автор при выборе числа значащих цифр в численных данных (табл.4.1; 4.2; 4.3), например в ряде случаев справедливо использована первая значащая цифра интервала (она же и сомнительная), автор оставил её одну и сам результат оканчивался на десятых долях и имел две значащие цифры. В то же время рядом приведены данные, когда доверительный интервал для такого же эксперимента имел уже две сомнительные цифры, тогда и основной результат имел 3, а не 2 значащие цифры.

4. В ряде случаев в подписи к рисунку нет описания цифровых обозначений пиков, например рис. 4.2 и 4.3; на стр. 68 говорится об изотермах связывания, желательнее было бы их привести в диссертации.

5. Не совсем понятно, о какой линейности, и в каких координатах идет речь на стр. 87 при описании табл. 5.4 и 5.5. Изменения $\log k'$ от концентрации изопропанола не выглядят линейными в таблице. Не совсем четкой выглядит трактовка процессов (стр.88), протекающих в микроэмульсиях, и роли

отдельных компонентов во влиянии на критическую концентрацию мипеллообразования ПАВ.

Предложенные методы, подходы и полученные результаты могут быть использованы при чтении лекций и в экспериментальной работе в Московском, Санкт-Петербургском, Саратовском, Воронежском, Кубанском, Владимирском государственных университетах, ГЕОХИ РАН, ИОНХ РАН (г. Москва), а также других научных и отраслевых учреждениях, связанных с использованием капиллярного электрофореза в анализе и применением противопопуховых препаратов в медицине.

Содержание диссертации полностью отражено в автореферате и соответствует указанной специальности. Автореферат дает полное представление о вкладе автора, новизне и значимости результатов. Основные результаты работы изложены в беспрецедентном для кандидатской диссертации количестве и уровне публикаций (их 38), в том числе 14 статей в индексируемых Web of Science научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 1 обзорная статья в Журнале аналитической химии, а 13 в ведущих мировых журналах аналитического профиля. Результаты доложены и прошли апробацию на 20 международных и всероссийских профильных конференциях, что также подтверждает *достоверность* полученных автором результатов. Диссертационная работа Фотеевой Л.С. ясно и лаконично изложена и оформлена, что, несомненно, свидетельствует о высокой квалификации автора работы.

Все изложенное позволяет сделать заключение, что по актуальности решаемых задач, научной новизне и значимости основных положений и выводов, практической полезности достигнутых результатов рассматриваемая диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 и может рассматриваться как завершенная научно-квалификационная работа, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития аналитических возможностей и

методологии капиллярного электрофореза, а ее автор – Фотеева Лидия Сергеевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Профессор кафедры аналитической химии
и химической экологии Саратовского
государственного университета, доктор
химических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Штыков Сергей Николаевич

Почтовый адрес: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская 83, корп. 1
Телефон: +7 (8452)516411
Электронная почта: shtykovsn@mail.ru

29.10.2014



*Старший эксперт Р.И.
Фотеева*

С.И. Николаев