

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Ивойловой Александры Всеволодовны

«Вольтамперометрическое определение противовирусных средств: Триазавирина® и Триазида. Механизмы их электропревращений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 –

Аналитическая химия

Диссертационная работа Ивойловой Александры Всеволодовны посвящена разработке вольтамперометрических методов определения противовирусных препаратов (Триазавирина® и Триазида) и установлению вероятных механизмов их электровосстановления. Опыт пандемии коронавируса наглядно продемонстрировал острую необходимость разработки и внедрения в практику новых противовирусных средств. На сегодняшний день определение действующих веществ лекарственных препаратов проводится чаще всего с использованием метода ВЭЖХ, который обладает прекрасными аналитическими характеристиками, но не лишен и ряда недостатков, таких как высокие требования к чистоте реагентов, квалификации персонала, сложная пробоподготовка, высокая стоимость аппаратуры и единичных анализов, значительное количество токсичных отходов. Переход от достаточно сложных методов хроматографического определения к более простым и доступным более широкому числу потребителей вольтамперометрическим подходам хорошо согласуется с направлением из стратегии научно-технического развития РФ «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)». Вольтамперометрические методы позволяют не только сократить стоимость и время количественного анализа, но и дать ответы на вопросы, касающиеся механизмов электропревращений соединений. Таким образом, в данном исследовании одновременно решаются как теоретические, так и практические проблемы, связанные с определением новых нитросодержащих лекарственных

препаратов противовирусного действия, что, гарантирует *актуальность, важность и значимость* данного исследования. Вольтамперометрические сенсоры и устройства на их основе являются перспективными, поскольку такие приборы опираются на доступную аппаратную базу, относительно дешевы и позволяют проводить экспрессный анализ как в лабораторных условиях, так и вне лаборатории или в потоке.

Актуальность темы исследования. Соединения на основе гетероциклических и ароматических соединений, несущих нитрогруппу, обладают широким спектром активности и могут использоваться для борьбы с вирусами, простейшими и паразитами. Соответственно, установление механизмов электрохимических превращений подобных соединений позволит в будущем разрабатывать новые методики определения подобных препаратов и также вплотную подойти к установлению зависимостей «структура-свойства» для направленного синтеза соединений с заранее известной биологической активностью. Значительную роль в современном фармацевтическом анализе играют методы хроматографии, тогда как электрохимические методы в целом и вольтамперометрические методы в частности в фарманизме представлены достаточно слабо. Хотя вольтамперометрические методы могут использоваться только для соединений, способных вступать в редокс-превращения, ряд таких соединений достаточно велик и обладает хорошими перспективами в плане электрохимических исследований. Таким образом, исследование механизмов электрохимических реакций новых противовирусных препаратов и разработка вольтамперометрических сенсоров для определения лекарственных и фармацевтических субстанций Триазавирина® и Триазида является высоко актуальной и будет широко востребована в областях, связанных с медициной, биологией и фармакологией.

Новизна проведенного исследования. В диссертационной работе изучены особенности электровосстановления противовирусных препаратов Триазавирина® и Триазида. Показано, что на механизм электровосстановления может влиять pH реакционной среды, присутствие ионов Na^+ и Li^+ и ряд других компонентов среды.

Нитрогруппа Триазавирина® в кислой среде восстанавливается необратимо в две стадии. Первой стадией является четырехэлектронное восстановление с образованием анион-радикала. Триазид в тех же условиях восстанавливается необратимо в одну стадию, при этом в процессе участвует 6 электронов. Для обоих соединений были изучены ЭПР-спектры продуктов взаимодействия продуктов восстановления исследуемых соединений со спиновыми ловушками, а также для Триазавирина® проведено определение продуктов препаративного электролиза методом ВЭЖХ в тандеме с масс-спектроскопией высокого разрешения. Использование подобного комплексного подхода, удачно сочетающего электрохимические, спектроскопические и хроматографические методы, позволило установить промежуточные и конечные продукты электровосстановления Триазавирина® и Триазида и предложить вероятные механизмы электрохимических реакций для вышеуказанных соединений при pH=2-6.

Теоретическая и практическая значимость. Автором разработаны методики количественного определения Триазавирина® в лекарственной и фармацевтической субстанциях и Триазида в фармацевтической субстанции. Для Триазида также было исследовано влияние природы углеродных наноматериалов, использованных в качестве модификаторов поверхности толстопленочного углеродосодержащего электрода на аналитический сигнал. Для всех разработанных методик были доказаны прецизионность, правильность и линейность. Разработанные вольтамперометрические сенсоры обладали преимуществами по сравнению с традиционными методами ВЭЖХ определения данных препаратов. Кроме большей экспрессности, более простой пробоподготовки, предел количественного вольтамперометрического определения был в 2 раза ниже для Триазавирина® и в 50 раз ниже для Триазида по сравнению с методом ВЭЖХ. Важным является и то, что методика вольтамперометрического определения Триазида защищена патентом РФ №2733397 на изобретение. Практические и теоретические результаты работы позволяют перенести предложенные подходы и методы на более широкий круг анализаторов, содержащих нитрогруппы и другие редокс-активные функциональные группировки.

Структура диссертации. Диссертационная работа Ивойловой А.В. изложена на 161 странице, включает 42 рисунка и 25 таблиц. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения и списка литературы, содержащего 277 ссылок на работы российских и зарубежных авторов.

Необходимо отметить, что, несмотря на большой мировой интерес к определению лекарственных препаратов, подобные работы зачастую носят достаточно формальный характер и их авторы не пытаются установить механизмы протекающих процессов, ограничиваясь только регистрацией аналитического сигнала. Поэтому достоинством этого исследования является именно попытка предложить вероятные механизмы электрохимических превращений, после чего уже проводилась оптимизация аналитического сигнала, выбор наиболее эффективных модификаторов поверхности сенсора, сред и условий регистрации сигнала. Для всех полученных методик были проведены валидационные испытания. Важно, что полученные в диссертационной работе результаты могут быть распространены и на другие содержащие нитрогруппу аналиты, что представляет большой интерес для развития подобных аналитических систем в целом. Тем не менее, после прочтения данной работы к ее автору остались некоторые **вопросы и замечания:**

1. В тексте диссертации несколько раз упоминается Триазид как соединение, обладающее более высокой по сравнению с Триазавирином® противовирусной активностью. Было бы полезно уточнить эту информацию. Какие именно вирусы чувствительны к данному соединению?

2. При каких условиях регистрировали градуировочные зависимости Триазида, характеристики которых приведены в таблице 6.5? В соответствующей главе приведено достаточно много данных: лучшая чувствительность при $pH=4$ после продувки инертным газом, коэффициент корреляции ближе к 1 в присутствии сульфита натрия при $pH=7$. Далее автор указывает в качестве оптимальных условий $pH=7$ в присутствии сульфита натрия, а в Таблице 6.3 в качестве оптимальных указываются уже два значения $pH=4$ и 7.

3. Градуировочные зависимости для анализируемых соединений представлены в достаточно широком диапазоне концентраций. При этом сигналы низких концентраций на данной зависимости достаточно сложно различить друг от друга. Возможно, в указанном интервале требовалось бы указать на метрологические характеристики отдельно от общей зависимости. Как альтернатива, следовало представить результаты в виде логарифмической зависимости.

К диссертации есть ряд замечаний по оформлению – в тексте имеется значительное количество опечаток, стилистических неточностей, неудачных выражений, а также опечатки в механизмах и неверно указанные номера ссылок в списке библиографических источников.

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Публикации. Основные результаты работы опубликованы в 5 научных статьях в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ. Все 5 журналов, в которых опубликованы работы автора, включены в библиографические базы данных Web of Science и Scopus, причем журнал Molecules - 1 квартриля. Кроме того, автор имеет 8 тезисов доклада на всероссийских и международных конференциях и 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат и основные публикации Ивойловой А.В. полностью отражают полученные результаты и выводы на их основе и соответствуют установленным требованиям.

На основании вышесказанного считаю, что диссертационная работа Ивойловой А.В. «Вольтамперометрическое определение противовирусных средств: Триазавирина® и Триазида. Механизмы их электропревращений» по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует требованиям по п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования

«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», предъявляемым к кандидатским диссертациям, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития аналитической химии, а ее автор, Ивойлова Александра Всеволодовна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2- Аналитическая химия.

Официальный оппонент

Кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

E-mail: porfireva-a@inbox.ru

Телефон: 8(843) 233-77-44

Порфириева Анна
Вениаминовна

02.12.2022

