



Федеральное медико-биологическое агентство  
(ФМБА России)

Федеральное государственное унитарное  
предприятие

"Научно-исследовательский институт  
гигиены, профпатологии и экологии человека"  
Федерального медико-биологического агентства  
(ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)

188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, Кузьмоловское г.п.,  
гп Кузьмоловский, ул.Заводская, зд. 6/2, корп. 93

т/факс (812); (812) 449-61-68; 449-61-77; (812) 606-62-80; (812) 606-62-83  
E-mail: gpech@fmbamail.ru; niigpech@rihophe.ru

ИНН 4703008032, КПП 470301001, ОГРН 1034700557792, р/с 40502810236000000178 Филиал ОПЕРУ Банка ВТБ  
(ПАО) в Санкт-Петербурге г. Санкт-Петербург, к/с 30101810200000000704, БИК 044030704

«11» 09 2024 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

и.о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ»  
кандидат медицинских наук



С.А. Дулов

**ОТЗЫВ**

ведущей организации Федерального государственного унитарного предприятия «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации  
на диссертационную работу Сыпалова Сергея Александровича на тему «Определение умифеновира, амброксола, бромгексина и продуктов их трансформации в объектах окружающей среды методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 - Аналитическая химия

**Актуальность темы диссертационной работы**

Растущая озабоченность предприятий водоснабжения и очистки сточных вод по поводу присутствия ксенобиотиков в водных ресурсах и необходимости их удаления из них служит стимулом для разработки подходов к обнаружению и идентификации фармпрепаратов и продуктов их трансформации в сточных и питьевых водах. Важно отметить, что присутствие фармацевтических препаратов в окружающей среде стало

повсеместным. Это представляет собой опасную проблему для экосистем и здоровья человека. Концентрации фармацевтических препаратов и продуктов их трансформации в окружающей среде варьируются в зависимости от промышленной деятельности, характера потребления, возможностей очистки сточных вод, объема производства и потребления препаратов, степени их персистентности. В связи с большим количеством научных данных о негативных последствиях непреднамеренного хронического потребления лекарственных препаратов, контроль их содержания в сточных, природных и питьевых водах, донных отложениях, активном или очистных сооружениях становится неотложным вопросом. Проблема трансформации лекарственных средств в процессе водоподготовки и, в частности, хлорирования, практически не изучена. Бромсодержащие фармацевтические препараты при воздействии активного хлора способны образовывать вещества с мутагенным и канцерогенным потенциалом. Арбидол (умифеновир), амброксол и бромгексин широко и повсеместно используются в Российской Федерации. В диссертации сообщается, что муниципальные сточные воды, поступавшие на очистные сооружения г. Архангельска в марте 2021 г., содержали около 0,8 мкг/л умифеновира. Это очень много. Диссертационное исследование привлекает внимание к серьезной и неотложной проблеме федерального масштаба и является важным шагом на пути ее решения. Таким образом, тема диссертационной работы С.А.Сыпалова является чрезвычайно актуальной.

#### **Соответствие работы паспорту научной специальности**

Диссертационная работа вносит существенный вклад в теорию и практику аналитической химии. Диссертация в полной мере отвечает паспорту научной специальности 1.4.2 - Аналитическая химия по направлениям исследований: № 2 - методы химического анализа, № 4 - методическое обеспечение химического анализа, № 10 - анализ органических веществ и материалов, № 12 - анализ объектов окружающей среды.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация С.А. Сыпалова изложена на 114 стр., содержит 13 таблиц, 26 рисунков, ссылки на 185 литературных источников.

Диссертация содержит введение, аналитический обзор литературы, экспериментальную часть, изложение результатов и их обсуждение, выводы, список обозначений и сокращений, список литературы.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы ее цели и задачи, основные положения научной новизны и практической значимости, представлены сведения о публикациях и апробации работы. Соискателем сформулировано 3 положения, выносимых на защиту, которые, на наш взгляд, точно соответствуют содержанию работы.

В аналитическом обзоре охарактеризованы основные методы дезинфекции сточных вод и отмечено, что ввиду низкой стоимости и высокой эффективности в их ряду преобладает хлорирование. Рассмотрены основные направления трансформации органических соединений в процессе хлорирования с акцентом на бромсодержащие фармацевтические препараты. Охарактеризованы важнейшие представители этой группы препаратов: умифеновир, амброксол и бромгексин и приведены имеющиеся сведения об их метаболитах и продуктах хлорирования. Представлен обзор аналитических методов и процедур, используемых для определения бромсодержащих препаратов и продуктов их трансформации в объектах окружающей среды, выявлены нерешенные вопросы в этой области и обоснована необходимость разработки новых подходов для определения бромсодержащих фармацевтических препаратов и продуктов их трансформации в объектах окружающей среды.

В экспериментальной части перечислены и охарактеризованы использованное оборудование, реактивы, материалы, объекты исследования. Описаны модельные эксперименты по окислению и хлорированию изучаемых соединений, использованные техники для идентификации промежуточных и конечных продуктов трансформации бромсодержащих фармпрепаратов, а также для подготовки проб к инструментальному анализу и определения концентраций аналитов.

В главе «Результаты и их обсуждение» представлены процесс и результат идентификации продуктов трансформации умифеновира, амброксола и бромгексина. Эта часть работы вызывает наибольший интерес. Далее обоснованно отобраны наиболее актуальные для практики аналиты, оценено их содержание в реальных объектах и предложена методика определения умифеновира и его метаболитов в объектах окружающей среды методом ВЭЖХ-ИСП-МС.

Выводы закономерно вытекают из содержания работы, являются обоснованными и базируются на достоверных научных данных.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных автором**

Установлены времена удерживания, точные массы и элементный состав 14 продуктов глубокой деградации умифеновира, образующихся под действием избытка активного хлора. С учетом известных механизмов реакций хлорирования и закономерностей фрагментации предполагаемых продуктов реакции обоснованно выполнена их предположительная идентификация. Аналогичное исследование проведено в отношении 24-х продуктов трансформации амброксола и бромгексина. В их ряду два галометоксианилина идентифицированы впервые. Установлено, что трансформация

бромгексина характеризуется трехкратным преобладанием галогенанилинов в реакционной смеси по сравнению с трансформацией амброксола.

Предложена новая высокочувствительная процедура для определения бромсодержащих фармацевтических препаратов и продуктов их трансформации в объектах окружающей среды с использованием единого аналитического стандарта.

Получены новые знания о трансформации умифеновира, амброксола и бромгексина в условиях водного хлорирования, идентифицированы продукты их превращений.

### **Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Привлечено внимание к проблеме загрязненности объектов окружающей среды фармацевтическими препаратами. В значительной степени ликвидирован провал знаний в отношении направлений и продуктов частичного и глубокого хлорирования бромсодержащих соединений в условиях водоподготовки, включающей стадию обеззараживания хлором. Предложен общий алгоритм сочетания методов ВЭЖХ-ИЭР-МСВР и ВЭЖХ-ИСП-МС для обнаружения и идентификации бромсодержащих соединений в объектах окружающей среды. Этот алгоритм может быть распространен на анализ и других объектов – пищевых продуктов, биомедицинских проб и др. Алгоритм открывает возможности для безэталонного определения галоген-содержащих примесей в объектах различного матричного состава. Перспективы этого подхода трудно переоценить применительно к фармацевтической разработке.

Бромоформ и дибромметан проявляют сильные гепатотоксические эффекты. Бромид-ион, а также бромдихлорметан, этилбромид, 1,2-дибром-3-хлорпропан – канцерогены и относятся к первому классу опасности. Разработанные подходы могут быть распространены на определение этих токсичных и опасных соединений в питьевой воде с повышенной чувствительностью.

Сочетание методов ВЭЖХ-ИЭР-МСВР и ВЭЖХ-ИСП-МС поможет исследовать метаболизм и фармакокинетику инновационных металл-органических фармацевтических препаратов. Общий алгоритм совместного применения указанных методов будет чрезвычайно полезен на этом пути.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений** подтверждается использованием современного, сертифицированного и поверенного аналитического оборудования, согласованностью полученных результатов с литературными данными, высоким авторитетом научной школы Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова в области хроматоспектрального анализа, широкой апробацией результатов диссертационной

работы. Выводы закономерно проистекают из результатов работы, автореферат соответствует содержанию диссертации.

**Замечания по тексту диссертационной работы** относятся преимущественно к представлению результатов количественного анализа и метрологическим характеристикам методик.

1. Так, в таблице 8 результаты оценки содержания умифеновира и его побочных продуктов дезинфекции в объектах окружающей среды даны без указания доверительных интервалов. Неясно, это результаты единичных измерений или усредненные данные.

2. В таблице 10, озаглавленной «Метрологическая характеристика подхода к определению умифеновира и его метаболитов методом ВЭЖХ-ИСП-МС» линейный диапазон для всех 4-х аналитов при определении по бромиду представлен как («НПОК» - 10000) мкг/л, т.е. линейный диапазон составляет (0,4 – 10000) мкг/л. При оценке правильности и воспроизводимости методики (таблица 11) исследованы концентрации (1 – 100) нг/л, т.е. (0,001 – 0,1) мкг/л. Необходимо уточнить характеристики методики.

Попутно отметим, что вряд ли имело смысл заменять устоявшееся и используемое во всех русскоязычных руководствах по валидации аналитических методик сокращение НПКО (нижний предел количественного определения) новым сокращением «НПОК» (нижний предел определяемых концентраций). С другой стороны, может стоило бы и поддержать соискателя в борьбе с выражением «количественное определение», если бы он сам не использовал его, например, в названии глав 2.7 и 2.8.

3. Из таблицы 11 следует, что показатели воспроизводимости и правильности методики при изменении концентраций в диапазонах (1 – 100) нг/л и (10 – 1000) нг/кг для воды и донных отложений соответственно практически постоянны внутри диапазонов. В части инструментального анализа это объясняется отсутствием матричного эффекта, а как соискатель объяснит то факт, что степени извлечения аналитов из матриц практически одинаковы во всем диапазоне концентраций?

4. Можно отметить некоторые стилистические погрешности. Например, как понимать выражение: «среди данного перечня фармацевтических препаратов распространены соединения, содержащие в химической структуре атомы элементов»? Есть соединения, не содержащие атомы элементов?

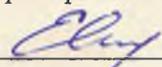
Неоднократно встречающееся выражение «эмерджентные соединения» является, на наш взгляд, примером избыточного и неудачного заимствования из теории систем, тем более что предложенный соискателем перевод «новые» не точен.

Сделанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей положительной оценки диссертационного исследования Сыпалова С.А.

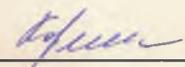
**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.**

Диссертация С.А.Сыпалова является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решены важные задачи идентификации продуктов хлорирования широко распространенных лекарственных средств и предложены процедуры их определения в объектах окружающей среды. Алгоритм совместного применения методов ВЭЖХ-ИЭР-МСВР и ВЭЖХ-ИСП-МС может быть распространен на решение наиболее сложных задач биомедицины и фармакологии.

Диссертационная работа Сыпалова С.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 11.09.2021 № 1539 и прочих актуальных редакциях), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Сыпалов Сергей Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия.

Отзыв подготовлен заведующей лабораторией аналитической токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ», доктором химических наук  Савельевой Еленой Игоревной.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании Ученого совета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, протокол № 4 от 10 сентября 2024 г.

Секретарь Ученого совета, кандидат химических наук  Корягина Н.Л.

Адрес 188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, Кузьмоловское г.п., гп Кузьмоловский, ул.Заводская, зд. 6/2, корп. 93, тел. (812) 449-61-68; E-mail: niigpech@rihophe.ru