

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сыпалова Сергея Александровича «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.

Анализ сточных вод на содержание потенциально токсичных для человека побочных продуктов дезинфекции (ППД) в последние годы становится все более важной и **актуальной** проблемой, поскольку новые (эмерджентные) загрязнители, в том числе новые лекарственные средства, попадая в воду способны образовывать, вступая в реакцию с активным хлором, более токсичные и опасные для окружающей среды соединения. Вариабельность состава и свойств таких продуктов дезинфекции предполагает использование наиболее современных и информативных аналитических методов для их комплексной идентификации и оценке уровня их содержания в воде, поэтому выбор автором работы высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием является **обоснованным**.

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц и 26 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, общих выводов, списка цитируемой литературы из 185 наименований. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых российских и международных журналах и 10 тезисов докладов.

В первой главе систематизированы данные о структуре и способах извлечения и определения побочных продуктов дезинфекции фармацевтических препаратов. Проведен анализ методов и подходов применяемых для целевого определения продуктов трансформации известных препаратов и нецелевого скрининга новых (неизвестных) химических загрязнителей. Обсуждаются особенности применения ВЭЖХ в сочетании с ИЭР-МС и ИСП-МС детектированием. Рассмотрена проблема количественного анализа бромсодержащих фармацевтических препаратов.

В литературном обзоре соискатель справедливо указывает на тот факт, что в подавляющем большинстве работ с помощью методов газовой хроматографии определяют низкомолекулярные ППД, контроль содержания которых является недостаточным, так как многие промежуточные продукты трансформации фармацевтических препаратов могут быть обнаружены только в более мягких условиях пробоподготовки и анализа, в частности методами ВЭЖХ-МС. Таким образом, сформулированная автором цель исследования состояла не только в исследовании трансформации малоизученных в этих условиях препаратов (амброксола, бромгексина и умифеновира), но и в общем усовершенствовании методологии количественного и качественного анализа галогенсодержащих соединений методами ВЭЖХ-ИЭР-МС и ВЭЖХ-ИСП-МС.

Во второй главе – Экспериментальной части – традиционно приведены сведения об использованных в работе реактивах, оборудовании, режимах работы. Подробно разобрана схема очистки воды, на выходе из которой были отобраны исследуемые в работе объекты. Подробно описаны способы извлечения и очистки экстрактов, содержащих определяемые компоненты из водных объектов. Описаны процедуры ТФЭ извлечения исследуемых препаратов и их продуктов трансформации из сточной и природной вод, а также УЗЭ и ускоренной ЖЭ под давлением - из активного ила и донных отложений. Для идентификации продуктов глубокой трансформации использовался анализ методом ГХ-МСВР в сочетании с твердофазной микроэкстракцией (ТФМЭ), условия проведения которых подробно изложены в соответствующем пункте данной главы.

В первых двух параграфах третьей главы рассмотрены процессы трансформации амброксола, бромгексина и умифеновира. При этом варьировались такие факторы как, соотношение активный хлор / препарат, рН и время протекания реакции. Предложены структуры 15 продуктов трансформации умифеновира, 6 производных амброксола, и 21 – бромгексина, а также оценены их относительные содержания в пересчете на бром.

В третьей части данной главы представлены результаты обнаружения и определения установленных продуктов исследуемых препаратов в объектах окружающей среды. Было установлено присутствие умифеновира и трех его основных продуктов трансформации в исследуемых водных объектах, собранных в

Архангельской области. Таким образом, продемонстрирована актуальность применения в реальных условиях разработанных автором подходов.

В заключительном четвертом параграфе третьей главы диссертации подробно рассмотрена примененная методика количественного определения в сложных матрицах бромсодержащих органических препаратов методом ВЭЖХ-ИСП-МС. Важно отметить, что разработанная методика позволяет проводить раздельное определение (в пересчете на бром) бромсодержащих соединений при совместном присутствии.

Таким образом, автором предложен научно-методический подход к чувствительному определению бромсодержащих фармацевтических препаратов и продуктов их трансформации в объектах окружающей среды с использованием единого бромсодержащего аналитического стандарта. А также получены новые знания о продуктах трансформации умифеновира, амброксола и бромгексина в условиях водного хлорирования. Все это составляет **научную новизну** диссертационной работы.

Практическая значимость работы заключается в создании подходов к оценке уровня содержаний и потенциального негативного воздействия бромсодержащих фармацевтических препаратов и продуктов их трансформации, которые могут быть применены в технологических процессах очистных сооружений канализации города. Апробация предложенных подходов проведена на примере городской агломерации (Архангельск-Новодвинск-Северодвинск) субарктической территории РФ.

Достоверность полученных данных подтверждена большим объемом полученных результатов с использованием современного оборудования, в том числе масс-спектрометрического детектирования в сочетании с газовой и жидкостной хроматографией. Работа написана хорошим научным языком, хорошо структурирована и оформлена.

К приведенному в диссертационной работе материалу имеется несколько замечаний:

1. В работе представлены и детально описаны МС и МС/МС спектры высокого разрешения для обнаруженных продуктов трансформации исследуемых препаратов, а также предложены возможные пути образования этих соединений.

Тем не менее, учитывая недостаточную надежность одних лишь МСВР данных для идентификации структур исследованных продуктов, следовало бы рисунки 11 и 15-17 диссертации представлять как «Предполагаемые схемы трансформации...».

2. По структуре работы не вполне понятно, почему раздел 3.3 «Оценка содержания умифеновира, амброксола, бромгексина и побочных продуктов их дезинфекции в объектах окружающей среды», где представлена таблица 8 с содержаниями умифеновира и его трех его метаболитов 3, 6, 7 предшествует, собственно, разделу 3.4 «Разработка методики определения умифеновира и его метаболитов», где детально описан сам разработанный подход, но на других метаболитах 1, 2, 3?

3. На рисунке 4 показано, что максимум максимальное число обнаруженных продуктов наблюдается при 60% соотношения активный хлор / препарат. При этом, видимо, подразумевается соотношение по массе, поскольку к исследуемому раствору умифеновира (20 мг/л), согласно пункту 2.4 добавляли раствор гипохлорита натрия для получения концентраций активного хлора 0, 2, 8, 14, 20 мг/л, однако, в таком случае не ясно, как получали раствор с соотношением активный хлор/умифеновир 500 %, а соотношение 60% соответствовало бы концентрации 12, а не 14 мг/л.

4. В таблице 10 диссертации приведены коэффициенты чувствительности $a \times 10^4$ для уравнения вида $y = a \cdot x$ (градуировка по умифеновиру). При этом значение для самого умифеновира отличается от 1.00 и составляет 0.98. Это расхождение никак не прокомментировано автором. Отличается ли это значение a от a_{Br} (коэффициент чувствительности ИСП-МС к иону ^{79}Br). Дополнительно возникает общий вопрос, какое соединений с бромом из легкодоступных можно было бы порекомендовать в качестве независимого внешнего стандарта вместо умифеновира?

Приведенные выше замечания не носят принципиальный характер и не снижают общую положительную оценку представленной работы.

Автореферат диссертации и публикации автора в достаточной мере отражают содержание диссертации.

Диссертационная работа Сыпалова Сергея Александровича «Определение умифеновира, амброксола, бромгексина и продуктов их трансформации в объектах

окружающей среды методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием», по объему выполненных исследований, новизне полученных результатов и практической значимости соответствует требованиям п. 9 "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. - аналитическая химия.

Доктор химических наук, доцент
кафедры аналитической химии
химического факультета МГУ
имени М.В.Ломоносова



Ставрианиди
Андрей Николаевич

Почтовый адрес

119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3,
ГСП-1, МГУ, химический факультет, кафедра
аналитической химии

Телефон:

+7 (495) 939-22-77

e-mail:

stavrianiidi.andrey@analyt.chem.msu.ru

19.09.2024 г.

Подпись Ставрианиди А.Н. удостоверяю.

И.о. декана химического факультета МГУ
имени М.В.Ломоносова, д.х.н.
профессор



С.С. Карлов

