

УТВЕРЖДАЮ:

Исполняющий обязанности проректора
по научной работе и инновациям
Национального исследовательского
Томского политехнического
университета
Остwald Роман Вячеславович



_____ 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Диссертация «Вольтамперометрическое определение гепарина в лекарственных препаратах с использованием ряда синтетических катионных красителей» выполнена в Отделении химической инженерии Инженерной школы природных ресурсов Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Вишенкова Дарья Александровна в 2013 г. окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по специальности «Химическая технология».

В период подготовки диссертации соискатель Вишенкова Дарья Александровна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки РФ в Отделении химической инженерии Инженерной школы природных ресурсов.

Справка об обучении в аспирантуре и сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2018 г. Национальным исследовательским Томским политехническим университетом.

Научный руководитель – Короткова Елена Ивановна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук, руководитель Отделения химической инженерии Инженерной школы природных ресурсов.

В ходе обсуждения работы были заданы следующие вопросы, на которые докладчик дал исчерпывающие ответы:

1. Чем и как модифицировали поверхность индикаторного углеродсодержащего электрода?

2. На основании каких критериев было выдвинуто предположение о протекании квазиобратимого процесса?

3. Что такое «прямая адсорбция»?

4. Происходит ли адсорбция красителей на поверхности индикаторных электродов?

5. Какие методики количественного определения гепарина известны на сегодняшний день?

6. Какие преимущества Вашей методики по сравнению со спектрофотометрической методикой?

7. С какой целью в работе проводилось исследование антиоксидантной активности гепарина?

8. Что такое антиоксидантная активность?

9. Чему способствует модификация углеродсодержащего электрода углеродными чернилами? Какое количество модификатора наносили на индикаторный электрод? Как контролировали объем наносимых углеродных чернил?

10. Из зависимости изменения тока пика метиленового голубого от скорости развертки потенциала можно сделать вывод, что при отсутствии

красителя в электрохимической ячейке интенсивность тока будет 5 мкА. Как Вы можете это объяснить?

11. Как строили градуировочные зависимости?

12. Изучалось ли влияние матрицы на градуировочные зависимости?

13. Что такое предел обнаружения и нижний предел количественного определения?

14. Влияет ли молекулярная масса гепарина на аналитический сигнал?

Оценка выполненной работы

Диссертационная работа Вишенковой Д.А. по актуальности, новизне, практической значимости и методическому уровню исследований является законченной научно-квалификационной работой, которая отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановления Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, ред. от 29.05.2017), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые патологии в XXI в. остаются в списке ведущих причин смертности населения в большинстве индустриально развитых стран мира. Ведущими этиопатогенетическими факторами данных патологий на сегодняшний день признаются атеросклеротическое поражение коронарных сосудов и тромбоз. Для предотвращения тромбообразования при хирургических вмешательствах и рассасывания имеющихся тромбов применяются средства, снижающие свертываемость крови. В настоящее время эти средства широко используются в кардиологической практике для профилактики тромбообразования у больных, перенесших инфаркт миокарда, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и других патологических состояний. Основным представителем антикоагулянтов прямого действия является гепарин.

Применяют гепарин не только с целью предупреждения и лечения тромбозмболических заболеваний, а также при использовании аппаратов искусственного кровообращения, в лабораторной практике для предупреждения свертывания проб крови, и в качестве противовоспалительного и противотромботического средства локально в виде мазей. Гепарину также присущ ряд отрицательных свойств, таких как тромбоцитопения и аллергические реакции немедленного типа (крапивница, ангионевротический отёк или бронхоспазм), а при передозировке – возможность развития геморрагии.

На сегодняшний день широко обсуждается вопрос о качестве лекарственных препаратов, необходимости его обеспечения и строгого контроля. Результаты измерений содержания гепарина в субстанциях, полупродуктах и целевых лекарственных средствах позволяют обеспечить продуктивность производства и в дальнейшем дают возможность предлагать клинике качественные и безопасные препараты. Однако количественное определение гепарина представляется сложной задачей из-за неоднородности размера молекулы полимера и распределения в ней заряда.

В настоящее время для определения гепарина чаще всего применяют спектрофотометрический метод, с использованием синтетических хромогенных субстратов специального состава. Несмотря на широкое применение данного метода, с аналитической точки зрения он является косвенным и даёт результаты, необязательно соответствующие общему количеству гепарина.

Таким образом, существует необходимость разработки специфических методов определения гепарина. Для решения этой задачи целесообразно использовать электрохимические методы анализа, для которых характерны высокая чувствительность и селективность, быстрота отклика на изменение состава анализируемого объекта, легкость автоматизации и, наконец, невысокая стоимость аналитического оборудования.

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора состоял в проведении анализа литературы, касающейся современного состояния исследований по данной проблеме в мировой науке, выполнении эксперимента, обработке, систематизации, интерпретации, обсуждении и обобщении полученных результатов, подготовке публикаций.

Достоверность научных положений и выводов

Результаты диссертационной работы Вишенковой Д.А., научные положения и выводы обеспечены тщательной проработкой литературного материала, согласованностью полученных теоретических и экспериментальных данных с результатами исследований. Выводы аргументированы и не вызывают сомнений. Работа выполнена с помощью современного аналитического метода, проведена оценка правильности разработанной методики, использованы стандартные процедуры расчета метрологических характеристик.

Научная новизна

Получена новая информация об электрохимических свойствах красителей метиленового голубого и малахитового зеленого на различных индикаторных электродах – стеклоуглеродный электрод (СУЭ), ртутно-пленочный электрод (РПЭ), углеродсодержащий электрод, модифицированный углеродными чернилами (МЭ). Исследованы свойства комплексов гепарин–метиленовый голубой на СУЭ, гепарин–малахитовый зеленый на РПЭ.

Впервые методом циклической вольтамперометрии изучены электрохимические свойства толуиленового синего на МЭ и предложены возможные механизмы протекания редокс-процессов. Исследованы свойства комплекса гепарин–толуиленовый синий и установлено, что для вольтамперометрического определения гепарина наиболее рационально использовать толуиленовый синий.

Проведено исследование антиоксидантной активности гепарина методом катодной вольтамперометрии по отношению к процессу электровосстановления кислорода. Показано, что антиоксидантные свойства наиболее выражены у высокомолекулярного гепарина.

Предложен новый подход для вольтамперометрического определения гепарина, заключающийся в использовании красителя индаминового класса – толуиленового синего на МЭ и позволяющий проводить анализ лекарственных препаратов без предварительной пробоподготовки, при условии отсутствия посторонних примесей в анализируемых образцах (дерматан сульфата и гиперсульфатированного хондроитин сульфата), наличие которых можно выявить методом капиллярного электрофореза.

Практическое значение работы

Разработана методика количественного определения гепарина в лекарственных препаратах методом вольтамперометрии на МЭ с использованием толуиленового синего и установлены ее основные метрологические характеристики. Вольтамперометрическая методика не требует сложной пробоподготовки, позволяет исключить использование дорогостоящих реагентов и сократить время анализа по сравнению со спектрофотометрической методикой.

Разработанная методика может быть рекомендована к использованию в аналитических лабораториях фармацевтической промышленности для контроля содержания гепарина в сырье и готовых лекарственных препаратах в форме инъекций.

Ценность научных работ

Ценность научных работ соискателя заключается в разработке методики определения гепарина в лекарственных препаратах методом вольтамперометрии. С научной точки зрения представляют интерес исследования по изучению физико-химических закономерностей протекания редокс-процессов.

Полнота опубликования результатов

По материалам диссертации опубликовано 30 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК и 2 статьи в журналах, входящих в базы данных Web of Science, Scopus. Список важнейших работ:

1 Вишенкова, Д. А. Вольтамперометрическое определение гепарина в комплексе с красителем метиленовым голубым / Д. А. Вишенкова, Е. И. Короткова, Е. В. Дорожко // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №. 8-3. – С. 561-564.

2 Vishenkova, D. A. Electrochemical determination of heparin in pharmaceuticals with using malachite green / D. A. Vishenkova, E. I. Korotkova, E. V. Dorozhko // *Advanced Materials Research*. – 2014. – V. 1040. – P. 292-296.

3 Vishenkova, D. A. Electrochemical Determination of Some Triphenylmethane Dyes by Means of Voltammetry / D. A. Vishenkova, E. I. Korotkova, V. A. Sokolova, B. Kratochvil // *Procedia Chemistry*. – 2015. – V. 15. – P. 109-114.

4 Вишенкова, Д. А. Электрохимические методы определения гепарина / Д. А. Вишенкова, Е. И. Короткова // *Журнал аналитической химии*. – 2017. – Т. 72 – №. 4. – С. 291-295.

5 Vishenkova, D. A. Investigation of electrochemical properties of heparin in complex with methylene blue on glass-carbon electrode / D. A. Vishenkova, E. I. Korotkova, E. V. Dorozhko // *Современные методы в теоритической и экспериментальной электрохимии: материалы VI Международной научной конференции*. – Иваново: ИХР РАН, 2014. – С. 90.

6 Вишенкова, Д. А. Вольтамперометрическое исследование электрохимических свойств малахитового зеленого / Д. А. Вишенкова // *Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва*. – Томск: ТПУ, 2015. – Т. 1. – С. 197-199.

7 Vishenkova, D. A. Determination of heparin in pharmaceuticals by means of voltammetry with using synthetic cationic dyes / D. A. Vishenkova, N. V. Shkuratova // Наукоемкие химические технологии – 2016: материалы XVI Международной научно-технической конференции с элементами школы молодых ученых. – Москва: МГТУ МИРЭА, 2016. – Р. 154.

8 Вишенкова, Д. А. Оценка возможности определения гепарина электрохимическими методами анализа / Д. А. Вишенкова, Е. И. Короткова // ЭМА 2016: сборник докладов IX Всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа с международным участием и молодежной научной школой. – Екатеринбург: УрО РАН, 2016. – С. 75.

9 Вишенкова, Д. А. Вольтамперометрическое определение гепарина в лекарственных препаратах / Д. А. Вишенкова // Аналитика Сибири и Дальнего Востока: материалы X Всероссийской научной конференции с международным участием. – Барнаул: Изд-во АлтГУ, 2016. – С. 76.

10 Вишенкова, Д. А. Исследование электрохимических свойств ряда катионных красителей на различных материалах электродов / Д. А. Вишенкова // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва. – Томск: Изд-во ТПУ, 2017. – С. 196.

11 Vishenkova, D. A. Electrochemical Determination of Heparin in Pharmaceuticals on a Modified Electrode. [Электронный ресурс] / D. A. Vishenkova, E. I. Korotkova // 6th International Conference on Chemical Technology. Book of abstracts, full papers. – Режим доступа: <http://www.slsz.cz/icct2018/START.htm>.

12 Вишенкова, Д. А. Электрохимическое поведение красителя индаминового класса на модифицированном электроде / Д. А. Вишенкова // Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых. – Томск : Изд-во ТПУ, 2018. – С. 263-234.

Перечисленные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы Вишенковой Д.А.

Диссертация полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 «Аналитическая химия».

Диссертация «Вольтамперометрическое определение гепарина в лекарственных препаратах с использованием ряда синтетических катионных красителей», выполненная в Отделении химической инженерии Инженерной школы природных ресурсов Национального исследовательского Томского политехнического университета рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 «Аналитическая химия».

Заключение принято на заседании Отделения химической инженерии Инженерной школы природных ресурсов Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Присутствовало на заседании 12 чел., в том числе 4 члена диссертационного совета Д.212.269.04 по специальности «аналитическая химия» (д.х.н., доцент Е. И. Короткова, д.х.н., профессор Г. Б. Слепченко, д.х.н., профессор Н. А. Колпакова; к.х.н., доцент Т. М. Гиндулина).

Результаты голосования: «за» – 12 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 12 от 31.05.2018 г.

Председатель научного семинара,
д.х.н., профессор ОХИ ИШПР
Национального исследовательского
Томского политехнического
университета

Г. Б. Слепченко