

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и
Инновациям ФГАОУ ВО НИ ТПУ

 И.Б. Степанов
«06» 03 2019 год

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация **«Вольтамперометрическое определение галонала, галодифа и мельдония на модифицированных углеродсодержащих электродах»** выполнена на базе отделения химической инженерии инженерной школы природных ресурсов федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ФГАОУ ВО НИ ТПУ).

В период подготовки соискатель **Мезенцева Ольга Леонидовна** обучалась в очной аспирантуре по специальности 04.06.01 «Химические науки».

В 2013 году **Мезенцева Ольга Леонидовна** окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «фармация» с присвоением квалификации «провизор».

Диплом об окончании аспирантуры выдан в 2019 году федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Национальным исследовательским Томским политехническим университетом» по специальности 04.06.01 «Химические науки» по направлению 02.00.02 «Аналитическая химия».

Научный руководитель – **Слепченко Галина Борисовна**, д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник исследовательской школы химических и биомедицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», профессор отделения химической инженерии инженерной школы природных ресурсов федерального государственного автономного образовательного учреждения «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

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

1. Как оценивалось число электронов и участие протонов по тангенсу угла наклона?
2. Пояснить наличие вклада систематической ошибки в данные зависимости логарифма тока пика от логарифма скорости развертки поляризирующего напряжения.
3. Чем объясняется влияние времени успокоения на дифференциацию аналитических сигналов мельдония и карнитина?
4. Проведена ли оценка диапазонов определяемых содержаний для изучаемых веществ?
5. С чем связана возможность энантиоселективного разделения без использования хиральных селекторов?

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность диссертационных исследований обусловлена необходимостью разработки методик определения лекарственных веществ в различных объектах, для применения в доклинических, клинических исследованиях, изучении фармакокинетики с использованием современных методов, соответствующих ряду критериев. Использование вольтамперометрии в данной области (в фармации) перспективно ввиду больших возможностей метода. Использование различных вариантов вольтамперометрии позволяет разработать условия определения практически для любого органического вещества.

В последнее время, вопрос модифицирования поверхности электрода является актуальным в электрохимическом анализе. Использование модификаторов обеспечивает значительное расширение области применения вольтамперометрии, позволяет решать сложные аналитические задачи, например, энантиомерная селективность оптических изомеров, определение близких по химической структуре веществ без предварительного разделения и др. Методики, разработанные с использованием модифицированных электродов обладают удовлетворительными метрологическими характеристиками, и, как правило, чувствительность определения выше, в сравнении с немодифицированными электродами. Таким образом, работа является актуальной, позволяет расширить границы применения методов вольтамперометрии.

Личное участие соискателя заключается в получении следующих результатов:

1. Разработка рабочих условий определения галонала, галодифа, мельдония с использованием различных типов рабочих электродов;
2. Интерпретация результатов экспериментов для целей изучения закономерностей процессов разряда-ионизации галонала, галодифа, мельдония;

3. Получение и интерпретация данных по энантиомерному разделению оптически активных форм галодифа;

4. Выбор условий модифицирования поверхности углеродсодержащих электродов;

5. Разработка методик пробоподготовки таблетированных форм «Галонал, 0,1» и «Галодиф, 0,1», капсул «Милдронат, 0,5» для последующего вольтамперометрического определения; биологических объектов (мочи) для определения мельдония;

6. Разработка методик определения изучаемых веществ в готовых лекарственных формах и биологических средах, проведение метрологической оценки адекватности разработанных методик.

Степень достоверности полученных теоретических и экспериментальных результатов обеспечивается применением статистической обработки получаемой информации, оценкой ее адекватности, а также использованием в работе современных физико-химических методов, и методов планирования эксперимента.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. Впервые разработаны вольтамперометрические условия определения органических веществ (галонала на стеклоуглеродном электроде на фоне 0,1М Na₂SO₃; галодифа на золото-графитовом электроде на фоне боратного буферного раствора с рН 9,18; мельдония на золото-графитовом электроде, модифицированного солями арендиазония на фоне буферного раствора Бриттона-Робинсона);

2. Впервые для определения галонала и мельдония предложен способ модифицирования графитового электрода арендиазония тозилатом с различными заместителями и проведено исследование поверхности электрода с помощью зондовой микроскопии;

3. С помощью хемометрической обработки вольтамперных кривых показана возможность оценки содержания энантиомерных форм в субстанции галодифа;

4. Впервые исследована природа электрохимического процесса бензоилпроизводных барбитуровой кислоты - определена как квазиобратимая; установлен механизм реакции восстановления; рассчитаны следующие физико-химические параметры: коэффициент диффузии, эффективный коэффициент переноса катодного процесса; эффективные константы диссоциации галонала. Определены закономерности влияния структур бензоильных производных фенобарбитала на потенциал пика, определен вклад физической адсорбции в электрохимический процесс;

5. Впервые разработан вольтамперометрический способ определения мельдония в присутствии L-карнитина на золото-графитовом электроде, модифицированного АДТ;

6. Предложен алгоритм методик вольтамперометрического определения галонала, галодифа и мельдония в различных объектах.

Практическая значимость данной работы заключается в разработанных методиках вольтамперометрического определения галонала, галодифа и мельдония, которые можно использовать для применения в рамках фармакокинетических исследований, а также определений для контроля содержания лекарственных веществ в биологических объектах (кровь, моча) и фармацевтических препаратах.

Ценность научных работ соискателя:

Мезенцевой О.Л. опубликовано 19 работ, из них 3 статьи, индексируемых в базе Scopus и Web of science, 1 статья в журнале уровня Q2. Ценность научных работ диссертанта заключается в предложенной методологии определения ряда лекарственных веществ, что позволяет расширить возможность использования методов вольтамперометрии для целей фармации. В научных работах изложены также результаты исследований по изучению процессов разряд-ионизации, протекающих на различных углеродсодержащих электродах, что обогащает данные в области органической электрохимии. Рассмотрены закономерности характеристик аналитических сигналов близких химически веществ.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях.

1. Mezentseva O. Electrochemical characterization and voltammetric determination of benzoyl derivatives of phenobarbital using glassy carbon electrode/O. Mezentseva, G. Slepchenko, V. Filimonov, E. Mikheeva, G. Arbit// *Electroanalysis*. - 2019. - V. 31. – p. 1477-1483. DOI:10.1002/elan.201900179
2. Мезенцева О.Л. Определение галонала и бензонала в таблетированных формах лекарственных препаратов методом инверсионной вольтамперометрии/О.Л. Мезенцева, Г.Б. Слепченко, В.Д. Филимонов, Е.В. Михеева, Г.А. Арбит// *Аналитика и контроль*. - 2018. - Т. 22, №2. - С. 206-213. DOI 10.15826/analitika.2018.22.2.011
3. Slepchenko G. Study of o-fluorbenzonal electrochemical behavior with the carbon electrode using voltammetry/ G. Slepchenko, E. Mikheeva, O. Mezentseva, N. Zaycev// *MATEC Web of conference*. – 2016. – V. 85. DOI: 10.1051 / matecconf / 20168501002
4. Исследование кинетики электродного процесса восстановления галонала методом вольтамперометрии/О.Л. Мезенцева// *Материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулева студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке»*(г. Томск, 20-23 мая 2019 года). Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2019. С. 259
5. Определение и распознавание мельдония и L-карнитина с использованием графитового электрода, модифицированного арендиазонием/ В.П. Крюковский, О.Л. Мезенцева// *Материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулева студентов и*

молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке»(г. Томск, 20-23 мая 2019 года). Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2019. С. 313

6. Возможность применения модифицированных солями арендиазония стеклоуглеродных электродов для вольтамперометрического определения галонала/О.Л. Мезенцева//Материалы XIX Международной научно-практической конференции имени Л.П. Кулева студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 21-24 мая 2018 года) . Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2018. С. 323

7. Разработка способа пробоподготовки для вольтамперометрического определения мельдония в биологических объектах/ В.П. Крюковский, О.Л. Мезенцева// Материалы XIX Международной научно-практической конференции имени Л.П. Кулева студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 21-24 мая 2018 года). Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2018. С. 321

8. Вольтамперометрическое определение галодифа в лекарственных субстанциях/А.Ю. Сильченко, О.Л. Мезенцева// Материалы XIX Международной научно-практической конференции имени Л.П. Кулева студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 21-24 мая 2018 года). Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2018. С. 330

9. Использование органо-модифицированных электродов для вольтамперометрического определения некоторых психоактивных веществ/О. Л. Мезенцева//Тезисы докладов XXI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 15-17 мая 2018 года). Нижний Новгород. Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2018. С. 298

10. Вольтамперометрическое определение лекарственных препаратов (мельдония и галонала) с использованием модифицированных электродов/ О.Л. Мезенцева//Труды Международной научно-практической конференции «Интеграция науки, образования и производства – основа реализации Плана нации» (Сагиновские чтения № 10), 14-15 июня 2018 г. В 7-и частях. Часть 7/ Министерство образования и науки РК, Карагандинский государственный технический университет. - Караганда: Изд-во КарГТУ, 2018. С.

11. Вольтамперометрическое определение мельдония с использованием модифицированного солями арендиазония золото-графитового электрода/ О.Л. Мезенцева, М.С. Остапенко //Сборник статей Шестой республиканской конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ - 2018» (Беларусь, Минск, 16-19 мая 2018 года). Минск, Колорград, 2018. С.57

12. Вольтамперометрическое определение мельдония на углеродсодержащих электродах/Цыбикова С.Б., Мезенцева О.Л.//Химия и химическая технология в XXI веке: Материалы XVIII Международной

научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулева, 29 мая-1 июня 2017. Г. Томск: Изд-во ТПУ, 2017. – С. 238-239

13. The possibility of voltammetric determination of meldonium on carbon-containing electrodes/Mezentseva O.L., Slepchenko G.B., Cybikova S.//Theoretical and experimental chemistry: Abstracts of the VIth international scientific conf. (June 15-17,2017)/ - Karaganda: Publ.House of KSU, 2017. -p. 39

14. Возможность вольтамперометрического определения мельдония на углеродсодержащих электродах/Мезенцева О.Л., Слепченко Г.Б., Цыбикова С.Б.//Пятая республиканская конференция по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ - 2017»: сб.тез.докл, Минск 19-20 мая 2017г. – Минск: Изд.центр БГУ – 218 стр, с. 157.

15. Использование углеродсодержащих электродов для вольтамперометрического определения галонала// О. Л. Мезенцева, Г. Б. Слепченко, Е. В. Михеева, Г. А. Арбит// Тезисы докладов IX Всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа с международным участием и Молодежной научной школой "ЭМА-2016". – Екатеринбург: Служба оперативной полиграфии АХУ УрО РАН Екатеринбург, 2016. – [С. 129]

16. Новый вольтамперометрический способ определения органических и неорганических микрокомпонентов на модифицированных арендиазониевыми солями углеродсодержащих электродов/Г.Б. Слепченко, И.О. Максимчук, О.Л. Мезенцева, И.А. Сорокин, В.И. Дерябина//Тезисы XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. В 5 т.Т. 4 : тез. докл. – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук, 2016. – [С. 322]

17. К вопросу о возможности вольтамперометрического определения галонала / О. Л. Мезенцева, Е. В. Михеева, Г. А. Арбит; науч. рук. Г. Б. Слепченко // Химия и химическая технология в XXI веке материалы XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященной 120-летию Томского политехнического университета, 17–20 мая 2016 г., г. Томск: / Национальный исследовательский Томский политехнический университет (ТПУ); Институт природных ресурсов (ИПР) ; Институт физики высоких технологий (ИФВТ) ; Физико-технический институт (ФТИ) ; Сибур-Холдинг . — Томск : Изд-во ТПУ , 2016 . — [С. 240-241]

18. Возможность вольтамперометрического определения различных галогенсодержащих производных барбитуровой кислоты/Б.С. Темиргали, О.Л. Мезенцева; науч. рук. Г.Б. Слепченко// Химия и химическая технология в XXI веке материалы XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященной 120-летию Томского политехнического университета, 17–20 мая 2016 г., г. Томск: / Национальный исследовательский Томский политехнический университет (ТПУ); Институт природных ресурсов (ИПР) ;

Институт физики высоких технологий (ИФВТ); Физико-технический институт (ФТИ); Сибур-Холдинг. — Томск : Изд-во ТПУ, 2016. — [С. 263]
19. Использование модифицированных углеродсодержащих электродов для определения мельдония в биологических объектах/ О. Л. Мезенцева, Г. Б. Слепченко // Материалы X Всероссийской научной конференции с международным участием «Аналитика Сибири и Дальнего Востока» (Барнаул, 12–17 сентября 2016г.). — Барнаул: Изд-во АлтГУ, 2016. — [С.80]

Внедрение результатов диссертационной работы. На основании результатов диссертационной работы оформлен 1 патент, методика определения мельдония в биологических объектах была апробирована на реальных объектах.

Диссертация Мезенцевой Ольги Леонидовны соответствует специальности **02.00.02 «Аналитическая химия».**

Диссертация «**Вольтамперометрическое определение галонала, галодифа и мельдония на модифицированных углеродсодержащих электродах**» Мезенцевой Ольги Леонидовны рекомендуется к защите на соискание степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 «Аналитическая химия».

Заключение принято на заседании отделения химической инженерии инженерной школы природных ресурсов ФГАОУ ВО НИ ТПУ.

Присутствовало на заседании 7 чел. Результаты голосования: «за» - 7 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 4 от «05» сентября 2019 года.

Заведующий кафедрой - руководитель
отделения на правах кафедры
Отделение химической инженерии ИШПР, д.х.н.
Председатель диссертационного
совета ДС.ТПУ.08

Короткова Е.И.

Ученый секретарь диссертационного совета
ДС.ТПУ.08, к.х.н.

Дорожко Е.В.