

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Лебедин Алли Миколаївни на тему «Хіміко-токсикологічне дослідження хлоропіраміну гідрохлориду», що представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Актуальність теми. В даний час інтоксикації антигістамінними препаратами займають одне з провідних місць серед вражень ліками, що обумовлено їх високою фармакологічною активністю, зростанням безконтрольного застосування для самолікування, для лікування дітей, можливістю потенціювати дію анальгетиків, психотропних препаратів, наркотиків, алкоголю. Найбільш небезпечними є препарати першого покоління, що мають седативну, снодійну та холіноблокуючу дію. До них відноситься хлоропіраміну гідрохлорид (супрастин), який займає друге місце на Україні згідно із структурою ринку роздрібних продажів антигістамінних препаратів.

Мала широта терапевтичної дії хлоропіраміну гідрохлориду підвищує ризик розвитку інтоксикації при збільшенні терапевтичної дози в 2-3 рази, а симптоми отруєння можуть бути відстрочені в часі через зниження швидкості абсорбції цього антигістамінного препарату, оскільки він блокує моторику ШКТ.

Актуальність теми дисертаційної роботи Лебедин Алли Миколаївни обумовлена тим, що методи хіміко-токсикологічних досліджень хлоропіраміну гідрохлориду в умовах зростання кількості алергічних захворювань та комбінованих інтоксикацій при застосуванні антигістамінних препаратів розроблені недостатньо.

У зв'язку з цим актуальність роботи не викликає сумніву, оскільки вона полягає в обґрунтуванні розробки алгоритму хіміко-токсикологічного

дослідження об'єктів біологічного походження на вміст хлоропіраміну, що включає ефективні та експресні методики ізолювання препарату із біологічного матеріалу, а також методики його ідентифікації та кількісного визначення, що придатні для цілей хіміко-токсикологічного аналізу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U000475) термін дії 2003-2013 рр., перереєстровано «Хіміко-токсикологічний аналіз біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0114U000958) термін дії 2014-2018 рр., а також планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

Головний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота має традиційну структуру, викладена на 177 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел і 5 додатків (22 стор.). Список використаних джерел містить 141 найменування, серед яких 86 іноземні.

Вступ дисертаційної роботи містить загальну інформацію про роботу в цілому і справляє позитивне враження. У ньому наведені актуальність, мета та основні задачі дослідження, новизна та практичне значення, визначені об'єкт і предмет дослідження, а також відомості щодо особистого внеску здобувача, публікації за темою дисертації та її апробації.

У першому розділі дисертаційної роботи наведені результати аналізу літератури, які відображають сучасні погляди на методи ізолювання хлоропіраміну з біологічного матеріалу, ідентифікації та кількісного визначення при застосуванні сучасних методів аналізу.

Автор проаналізував невирішені проблеми застосування хроматографічних та спектральних методів аналізу для визначення хлоропіраміну, сучасних методів його ізолювання з біологічних об'єктів.

Огляд літератури складений логічно, містить інформацію, яка необхідна для оцінки стану питань, на рішенняі яких ґрунтується проведення даного дослідження.

У *другому розділі* «Виявлення хлоропіраміну гідрохлориду спектральними та хроматографічними методами» відповідно до поставлених задач розроблено чутливі методики ідентифікації хлоропіраміну за допомогою хроматографічних методів (ТШХ, ВЕРХ, ГРХ); визначено умови виявлення хлоропіраміну при скринінгових дослідженнях і комбінованих отруєннях у присутності антигістамінних препаратів (дифенгідраміну гідрохлориду (димедролу), клемастину гідрофумарату (тавегілу), квіфенадіну (фенкаролу), ципрогептадину гідрохлориду (перитолу), мебгідроліну (діазоліну), лоратадину та цетиризину гідрохлориду.

Третій розділ «Розробка методів кількісного визначення хлоропіраміну гідрохлориду» містить результати проведених досліджень, за якими розроблено нові та удосконалено існуючі методики екстракційної фотометрії та ВЕРХ- і ГРХ-методики кількісного визначення хлоропіраміну, придатні для досліджень у біологічному матеріалі.

Четвертий розділ «Дослідження умов екстракції хлоропіраміну з водних розчинів та розробка методів ізолювання з біологічного матеріалу», присвячений дослідженню впливу природи органічних розчинників і рН середовища на екстракцію хлоропіраміну з водних розчинів; порівнянню ефективності загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі методів ізолювання органічних сполук (О.О. Васильєвої, В.П. Крамаренка, Стаса-Отто) і методик ізолювання ацетонітрилом, хлороформом щодо хлоропіраміну; розробці ефективної та експресної методики ізолювання хлоропіраміну із тканин органів та біологічних рідин організму (крові, сечі), а також розробці умов очищення хлоропіраміну від співекстрактивних речовин у витягах із біологічного матеріалу за допомогою методів екстракції та ТШХ.

За розробленими методиками були проведені дослідження розподілу хлоропіраміну в органах тварин, отруєних препаратом і виявлення

хлоропіраміну у витягах з органів отруєних тварин за допомогою методу газової хромато-мас-спектрометрії (ГРХ/МС).

Автором встановлено терміни зберігання хлоропіраміну в трупному матеріалі при його гнильному розкладанні. Надійність та відтворюваність результатів аналізу були підтверджені статистичною обробкою експериментальних даних.

Результати дослідження переконливо свідчили про ефективність розробленого методу ізолювання хлороформом. На підставі виконаних досліджень обґрунтовано розробку схему хіміко-токсикологічного аналізу біологічних об'єктів на хлоропірамін.

Професійно та грамотно виконаний аналіз результатів дослідження продемонстрував наукову ерудицію автора та дозволив йому зробити науково обґрунтовані та логічні висновки, що відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації, їх достовірність. Автором теоретично та практично доведені ефективність, експресність та чутливість запропонованих методик хіміко-токсикологічного аналізу хлоропіраміну. Висновки, які зроблені автором, ґрунтуються на узагальненні та систематизації результатів досліджень, які проведені при застосуванні комплексу фізико-хімічних методів та загальноприйнятих методів ізолювання речовин з біологічного матеріалу. Наведена в роботі статистична обробка результатів експерименту свідчить про їх достовірність.

В цілому кандидатська дисертація уявляє собою закінчену наукову працю, основні висновки та положення якої експериментально обґрунтовані і не викликають сумнівів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше виконано систематичні хіміко-токсикологічні дослідження хлоропіраміну гідрохлориду.

Вперше встановлено хроматографічну поведінку хлоропіраміну у присутності антигістамінних препаратів в умовах загальної схеми ТШХ-скринінгу органічних отрут.

Встановлено основні хроматографічні параметри утримування та розділення хроматографічних піків при дослідженні хлоропіраміну та антигістамінних препаратів в умовах аналізу ВЕРХ-методом. Розроблено нові методики ВЕРХ, ГРХ та екстракційної фотометрії для кількісного визначення хлоропіраміну, придатні для ХТА.

Вивчено вплив факторів на екстракцію хлоропіраміну з водних розчинів (природа органічних розчинників, рН середовища, наявності електролітів) при використанні методу математичного планування з метою встановлення умов екстракції хлоропіраміну, придатних для ХТА.

За результатами порівняння вперше встановлено ефективність загальноприйнятих у ХТА методів ізолювання органічних сполук (О.О. Васильєвої, В.П. Крамаренка, Стаса-Отто) та методик ізолювання ацетонітрилом та хлороформом щодо хлоропіраміну.

Розроблено ефективну та експресну методику ізолювання хлоропіраміну з біологічного матеріалу за допомогою хлороформу. Розроблено методики виділення хлоропіраміну з біологічних рідин організму (крові, сечі). Вивчено розподіл хлоропіраміну в органах тварин, отруєних препаратом, та рекомендовано об'єкти для проведення ХТА. Встановлено термін зберігання хлоропіраміну у біологічному матеріалі при його гнитті.

На підставі виконаних досліджень вперше запропоновано схему ХТА біологічного матеріалу на хлоропірамін. Наукову новизну одержаних результатів ілюстровано патентом України на корисну модель №89401 від 25.04.14.

Основні теоретичні положення та отримані автором дисертації результати мають важливе значення для фармацевтичної науки та практики: розроблені ефективні методи ізолювання хлоропіраміну, високочутливі методи ідентифікації та кількісного визначення, а також запропонована схема спрямованого хіміко-токсикологічного аналізу хлоропіраміну створюють методологічну базу для об'єктивного оцінювання присутності та визначення концентрації хлоропіраміну при токсичному враженні людини. Теоретичні передумови, які витікають з матеріалів

дисертації, відкривають нові шляхи розвитку ефективних та експресних методів хіміко-токсикологічних досліджень хлоропіраміну та антигістамінних препаратів.

Практичне значення результатів дослідження. Підтвердженням практичної значимості результатів наукової роботи Лебедин А.М. є підготовка двох інформаційних листів №190 – 2011 «Методика аналізу антигістамінних препаратів за допомогою високоефективної рідинної хроматографії», №211 – 2015 «Скринінг антигістамінних препаратів у біологічних об'єктах методом тонкошарової хроматографії» та методичних рекомендацій «Хіміко-токсикологічне дослідження хлоропіраміну», які впроваджено у практичну діяльність обласних бюро судово-медичної експертизи України, що підтверджено відповідними актами впровадження, наведеними у додатках. Матеріали досліджень також впроваджено у навчальний процес кафедр фармацевтичних факультетів медичних університетів України.

Повнота викладення одержаних результатів в опублікованих працях. Одержані дисертантом результати наукових досліджень та основні положення дисертації досить повно викладені у 16 наукових роботах, серед яких 6 статей у фахових виданнях (1 стаття опублікована за кордоном), 6 тез доповідей на науково-практичних вітчизняних і міжнародних конференціях, 2 інформаційних листа, 1 патент України на корисну модель та 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України.

Зміст автореферату повністю відображає об'єм проведених досліджень та рівень узагальнення результатів, що викладені в основному змісті дисертації.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення:

Дисертаційна робота Лебедин А.М. за змістом та оформленням складає позитивне враження. Вона написана логічно, грамотно, на державній мові, акуратно оформлена за стандартом відповідно існуючим вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій. Однак при її рецензуванні виникло декілька зауважень:

1. Деякі розділи в огляді літератури та у власних дослідженнях не виправдано подрібнені, та їх можна було б поєднати (3.2.1, 3.2.2; 3.2.3; 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3).
2. Одним з актуальних питань сучасного хіміко-токсикологічного дослідження є аналіз метаболітів отрут. Важливим було б застосування розроблених дисертантом методик ізолювання, ідентифікації та кількісного визначення відносно метаболітів хлоропіраміну.
3. У дисертаційній роботі значна увага приділяється вибору умов газорідинної хроматографії, враховуючи дію високих температур на результати хроматографування. Для удосконалення розроблених методик рекомендовано застосування дериватів, що значно зменшує температуру ГРХ-аналізу та дозволяє використовувати для дослідження хлоропіраміну та його метаболітів.

Проте перераховані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Лебедин Алли Миколаївни є закінченою науковою працею і за об'ємом виконаних досліджень, одержаними результатами, науковою та практичною значимістю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує присвоєння ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фізколоїдної хімії
Запорізького державного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, доцент



Власноручний підпис
А.Г. Каплаушенко
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
" 20 " р. Підпис