

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке, инновациям
и цифровизации федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования

«Воронежский государственный
университет», д.х.н., доцент

Козадеров О.А.

«14.05» августа 2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу **Квачахия Лексо Лориковича** на тему «**Разработка методологии судебно-химического анализа лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов**», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы диссертации

Исследования, проводимые в области судебно-химического анализа, представляют одно из приоритетных направлений фармацевтической науки. Среди подобных исследований важное место занимает изучение особенностей определения лекарственных средств и продуктов их биотрансформации в объектах биологического происхождения и других видах вещественных доказательств. Отдельные группы лекарственных веществ, обладающих сильно выраженной биологической активностью, могут представлять реальную опасность для здоровья и жизни человека. К

такого рода веществам относится, в частности, группа блокаторов кальциевых каналов (БКК). На территории России и за её пределами отмечены сотни случаев отравления данными веществами со смертельным исходом. Несмотря на это, многие аспекты судебно-химического анализа БКК относительно мало изучены. Отсутствуют данные о системных исследованиях в этой области.

Системным судебно-химическим исследованиям блокаторов кальциевых каналов ряда химических групп и посвящена научно-квалификационная работа Квачахия Лексо Лориковича, представленная к защите в виде на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук. Это в полной мере определяет её актуальность.

Научная новизна исследований, степень достоверности результатов работы

В процессе выполнения диссертации автором выполнен весьма значительный объем экспериментов и получен целый ряд интересных научных результатов. При осуществлении процесса научного поиска по ряду основных направлений диссертации и постановке экспериментов автором использованы рациональные логические подходы и современные статистические приёмы.

Ключевой составляющей диссертации является предложенная автором методология судебно-химического исследования БКК производных 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина, обеспечивающая несомненную объективность и высокий уровень надёжности доказательства отравлений рассматриваемыми соединениями.

Диссертантом убедительно показана возможность снижения значений pK_a аналитов при введении в их структуру электрофильных заместителей, появления разрежения электронной плотности ароматических фрагментов, что определяло способности дериватов к образованию ионных ассоциатов с органическими основаниями и молекулярных комплексов с донорами

электронной плотности.

Автором выявлен ряд интересных закономерностей элюирования аналитов полярными подвижными фазами из колонки сорбента с привитыми алкильными радикалами. Установлены характерные особенности распределения исследуемых веществ между гидрофильными водно-органическими и гидрофобными органическими фазами в зависимости от ряда факторов. Найденные закономерности элюирования и межфазового распределения производных 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина послужили основой научного обоснования возможностей и преимуществ жидкость-жидкостной экстракции в сочетании с полупрепаративной колоночной хроматографией для эффективной очистки извлечений из биоматриц животного происхождения.

Автором проведены широкие систематические исследования процесса изолирования БКК различных групп жидкими изолирующими агентами органической и неорганической природы в режиме настаивания, установлены важные закономерности этого процесса, экспериментально и теоретически обоснованы оптимальные условия извлечения аналитов из тканей трупных органов и биожидкостей.

Диссертантом впервые разработаны и валидированы оригинальные методики определения блокаторов кальциевых каналов в биологическом материале на основе применения методов ВЭЖХ и ГХ-МС.

Хочется подчеркнуть, что диссертантом на основе собственных исследований предложены рекомендации по выбору внутренних органов и биожидкости – вероятных биологических объектов – при проведении судебно-химического исследования на изучаемую группу блокаторов кальциевых каналов.

Значительный интерес представляют результаты изучения устойчивости аналитов в трупном материале в различных температурных и временных условиях.

В процессе выполнения диссертации Квачахия Л.Л. применены современные высокотехнологичные физические и физико-химические методы анализа.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций основана на значительном объеме литературного и экспериментального материала, полученного с использованием современных методов исследований. Выводы и рекомендации логично вытекают из полученных автором диссертации результатов. Результаты исследований обладают статистической достоверностью. В работе выполнен комплекс исследований, позволяющих использовать разработанный научно-методологический подход для определения блокаторов кальциевых каналов в биоматериалах с применением современных физико-химических методов детектирования.

Значимость результатов исследований для науки и практики, возможные пути их применения

Диссертационная работа Квачахия Лексо Лориковича представляет несомненную научно-практическую ценность, прежде всего, для работы химиков-экспертов и врачей клинико-лабораторной диагностики, осуществляющих судебно-химическую и химико-токсикологическую диагностику острых отравлений блокаторами кальциевых каналов, а также для клинической практики врачей-токсикологов.

Полученные автором результаты представляют несомненный интерес для практического использования их в современной медицине и фармации в рамках проведения судебно-химических и химико-токсикологических исследований биологического материала. Разработанный научно-методологический подход к определению лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов с использованием современных физико-

химических методов анализа позволяет оптимизировать деятельность экспертных учреждений, обеспечить сокращение сроков проведения экспертных исследований.

Многие положения диссертационной работы имеют очевидную перспективу использования экспертными организациями, научными учреждениями и учебными заведениями в своей практической деятельности.

Обращает на себя внимание высокий уровень внедрения результатов выполненной диссертации. Так, Российским центром СМЭ МЗ РФ утверждено, зарегистрировано и рекомендовано к использованию 3 информационных письма, подготовленных диссертантом.

Разработанные методики апробированы и внедрены в работу судебно-химических отделений и химико-токсикологических лабораторий, а также экспертных учреждений отдельных административных единиц Российской Федерации.

По результатам исследований имеются внедрения в учебный процесс ряда учебных заведений нашей страны.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертация Квачахия Л.Л. выполнена в соответствии с планом научных исследований Курского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации АААА-А19-119101090121-6).

Личный вклад автора

Диссертанту принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, разработка аналитических методик, их валидация и апробация на объектах исследования, а также обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов,

написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора являлся определяющим и заключался в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенная методология изолирования, очистки, идентификации и определения блокаторов кальциевых каналов, наряду с выявленными закономерностями их распределения в организме и устойчивости в биологическом материале, может быть рекомендована при проведении научных и экспертных химико-токсикологических и судебно-химических исследований для оптимизации аналитических процессов и повышения объективности и надёжности доказательства отравлений веществами рассматриваемых групп.

Разработанные методологические подходы могут быть реализованы в схемах и методиках проведения биофармацевтических исследований, а также для контроля содержания блокаторов кальциевых каналов в биожидкостях пациентов при воспроизведении определённых схем лечения данной группой лекарственных средств в клинической практике.

По результатам исследования ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации утверждены и рекомендованы к использованию в судебно-химическом анализе 3 информационных письма:

1. Об определении амлодипина при судебно-химическом исследовании биологического материала: информационное письмо рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России (протокол № 1 от 17 марта 2020 г.) / В.К. Шорманов, Л.Л. Квачахия, Я.В. Кравцова. – 38 с.

2. Об определении нифедипина при судебно-химическом исследовании биологического материала: информационное письмо рекомендовано к

изданию Ученым советом ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России (протокол № 1 от 17 марта 2020 г.) /В.К. Шорманов, Л.Л. Квачахия. – 38 с.

3. Об определении верапамила и дилтиазема при судебно-химическом исследовании биологического материала: информационное письмо рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России (протокол № 1 от 17 марта 2020 г.) / В.К. Шорманов, Л.Л. Квачахия. – 56 с.

Методики определения БКК в лекарственных формах и биожидкостях лабораторных животных методом ВЭЖХ апробированы и внедрены в работу Курского филиала ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Росздравнадзора.

Результаты исследований по определению аналитов в объектах биологического происхождения в виде отдельных методик также внедрены в учебную и научную работу кафедр фармацевтической, токсикологической и аналитической химии и фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова».

Публикации по теме исследования

По материалам диссертационной работы опубликовано 31 печатная работа, из них 20 статей в научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, в том числе 8 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, AGRIS).

Оценка содержания диссертации

Построение диссертационной работы Квачахия Лексо Лориковича традиционно. Работа состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (5 глав), общих выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 328 источника, из них 283 иностранных. Работа изложена на 441 странице машинописного текста. Цифровые данные представлены в виде 20 таблиц в тексте диссертации и 134 таблиц – в приложении, графические данные – в виде 165 рисунков в тексте и 6 – в приложении.

Во введении чётко представлена актуальность темы запланированных исследований, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и личный вклад автора в исследованиях.

Глава 1 представляет собой обзор литературных данных, в котором приведена характеристика блокаторов кальциевых каналов, классификации, физико-химических свойств, применения, токсичности, идентификации и количественного определения как в субстанциях, так и в биожидкостях.

2 глава включает в себя описание объектов и методов, используемых при проведении экспериментальных исследований; реактивов, растворителей, используемых для проведения анализа; данные по изучению и теоретическому обоснованию особенностей идентификации блокаторов кальциевых каналов современными химическими и физико-химическими методами.

В 3 главе отражены результаты количественного определения блокаторов кальциевых каналов современными физико-химическими методами.

Глава 4 посвящена различным способам очистки анализируемых соединений.

В главе 5 приведены исследования по выявлению и поиску основных закономерностей изолирования блокаторов кальциевых каналов из биоматериалов и их очистки, разработке общих подходов к исследованию биологического материала на присутствие рассматриваемой группы токсикантов, разработке общих и частных методик определения блокаторов кальциевых каналов в объектах биологического происхождения, валидации разработанных методик и оценке возможностей их применения при исследовании биоматериала, взятого от живых лиц и от трупов.

В главе 6 изучены сохраняемость трех химических групп блокаторов кальциевых каналов в гнилостно-разлагающемся биологическом материале, а также токсикокинетика в организме теплокровных животных при введении им полуметальных доз токсикантов.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению работы

Представленный в диссертационной работе материал изложен последовательно и аргументировано.

В результате ознакомления с представленной к защите диссертацией к ее автору возник ряд вопросов.

1. Почему для очистки Вами не применялась твёрдофазная экстракция на стандартных патронах, обеспечивающая экспрессность проведения процесса очистки и серийность получаемых результатов?
2. Возможно ли определить терапевтические дозы Вашими методиками?
3. Какими нормативными документами руководствовались при валидации Ваших методик?
4. В работе встречаются опечатки, отдельные неточности.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенного исследования, достоверности и несомненных достоинств данной диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Квачахия Лексо Лориковича на тему «Разработка методологии судебно-химического анализа лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложено решение важной проблемы фармацевтической науки в области судебно-химического и химико-токсикологического анализа, состоящей в разработке методологических подходов для определения токсикологически значимых веществ в биологических объектах.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Квачахия Лексо Лорикович, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Квачахия Лексо Лориковича заслушан и обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»), протокол № 1501-12 от 05.02.2021г

Отзыв подготовил:

Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», доктор фармацевтических наук (14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

Сливкин Алексей Иванович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», 394006, Воронеж, Университетская площадь, д. 1, тел. +7 (473) 220-75-21, e-mail: office@main.vsu.ru, web-сайт: <http://www.vsu.ru>.

Подпись Сливкина Алексея Ивановича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», кандидат экономических наук, доцент



Васильева К.Н.