**Отзыв**

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, Новикова Олега Олеговича на диссертацию Квачахия Лексо Лориковича на тему: «Разработка методологии судебно-химического анализа лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов», представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

***Актуальность темы диссертации***

Эффективное лечение высокого кровяного давления (АД) представляет собой ключевую стратегию снижения бремени сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, связанных с гипертонией. В настоящее время все больше накапливается фактов о летальных отравлениях препаратами данной группы, в связи с чем встает вопрос о совершенствования способов доказательства присутствия данной группы соединений в биологическом (трупном) материале.

К сожалению, отравления блокаторами кальциевых каналов занимают первое место среди всех групп препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на очевидное судебно-химическое значение соединений из группы блокаторов кальциевых каналов, систематические, обобщающие исследования по разработке методик изолирования, идентификации и количественного определения данных соединений в биологических объектах и объектах небиологического происхождения до

настоящего времени не проводились. Имеют место многочисленные исследования, носящие фрагментарный, несистематический характер.

Вместе с тем, клиническая картина, паталогоанатомические и гистологические признаки отравлений блокаторами кальциевых каналов не являются в полной мере характерными и не позволяют установить и дифференцировать отравления данными лекарственными средствами.

Таким образом, разработка методических подходов к системному судебно-химическому исследованию группы блокаторов кальциевых каналов позволит повысить достоверность установления фактов отравления вышеуказанными лекарственными средствами, а разработка на этой основе новых, более совершенных, методик судебно-химического анализа и доказательство их приемлемости для целей химико-токсикологического и судебно-химического анализа может обеспечить своевременную и однозначную диагностику отравления данными веществами. Важным является также разработка общих схем проведения судебно-химического исследования блокаторов кальциевых каналов для целей судебно-химической практики.

Исходя из вышеизложенного, тема диссертации является актуальной, а сама диссертация – необходимой и своевременной.

***Научная новизна исследований диссертационной работы***

Установлены закономерности хроматографической подвижности блокаторов кальциевых каналов производных 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина в полупрепаративной колонке сорбента «Силасорб С-18».

Автором впервые показана возможность значительного изменения величины pKa слабых оснований производных 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина путём введения в их структуру электрофильных заместителей для получения дериватов кислотного

характера, способных к образованию окрашенных ионных ассоциатов и молекулярных продуктов с донорами электронных пар.

Впервые изучены особенности взаимодействия объектов исследования с рядом цветореагентов, исследованы хроматографические свойства веществ в тонких слоях и колонках сорбентов при использовании различных подвижных фаз, особенности поглощения веществами электромагнитного излучения в различных частях спектра, закономерности изолирования изолирующими агентами различной химической природы. Предложена схема изолирования и очистки получаемых извлечений из биологического материала, исследовано распределение лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов в организме теплокровных и стабильность этих веществ в трупном материале.

Диссертантом впервые на основе собственных экспериментальных данных выработаны рекомендации по выбору внутренних органов и биожидкости – вероятных биологических объектов – при проведении судебно-химического исследования на рассматриваемую группу блокаторов кальциевых каналов.

Предложены оптимальные подходы и разработаны необходимые условия идентификации блокаторов кальциевых каналов в извлечениях из биологических жидкостей и тканей органов методами ТСХ, УФ-спектрофотометрии, ВЭЖХ, а также методом хромато-масс-спектрометрии. Разработаны условия количественного определения блокаторов кальциевых каналов современными физико-химическими методами. Проведена валидация методик определения.

Впервые автором настоящей диссертации разработан методологический системный подход к судебно-химическому исследованию веществ из группы блокаторов кальциевых каналов

(производные 1,4-дигидропиридина, производные бензотиазепина и фенилалкиламинов).

***Практическая значимость работы и степень внедрения***

Теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены методики изолирования, идентификации и количественного определения веществ группы блокаторов кальциевых каналов (амлодипина, нифедипина, нимодипина, фелодипина, исрадипина, лерканидипина, верапамила и дилтиазема) в биологических жидкостях (кровь, плазма,), трупных органах (печень). Для ряда предложенных методик определения блокаторов кальциевых каналов в вещественных доказательствах и биологических матрицах проведены валидационные мероприятия. Разработан методологический системный подход к исследованию рассматриваемой группы лекарственных средств при проведении судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

Использование данных схем анализа рассматриваемой группы блокаторов кальциевых каналов позволяет диагностировать острые отравления в плане оказания своевременной и целенаправленной помощи пострадавшим или установить факты немедицинского применения или отравления с летальным исходом.

Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в практическую деятельность бюро судебно-медицинской экспертизы Курской и Липецкой области, филиала № 3 (г. Самара) ФГКУ 111 Главного государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Министерства обороны РФ, что подтверждено актами апробации и внедрения.

По результатам исследования ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России утверждены и рекомендованы к использованию в судебно-химическом анализе 3

информационных письма об определении наиболее токсикологически важных блокаторов кальциевых каналов при исследовании биологического материала.

***Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации***

Диссертационная работа Квачахия Лексо Лориковича выполнена на современном уровне с использованием различных физико-химических методов. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на фактическом материале. Задачи, поставленные диссертантом в соответствии с целью работы, полностью согласуются с выводами автора и подтверждаются результатами проведенных исследований.

***Объем и структура диссертации.***

Диссертационная работа Квачахия Лексо Лориковича изложена на 441 страницах компьютерного текста. Цифровые данные по материалам исследования представлены в виде 50 таблиц в тексте диссертации и 134 таблиц в приложении. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (5 глав), общих выводов, списка литературы, включающего 328 источников, из которых 284 – на иностранных языках.

Первая глава диссертации представляет собой обзор научной литературы по классификации блокаторов кальциевых каналов производных 1,4-дигидропиридина, бензотиазепина и фенилалкиламина, их токсикологической и фармакологической характеристикам. В главе также оценивается информация по современному состоянию исследований в области химико-токсикологического и судебно-химического анализа лекарственных средств рассматриваемой группы.

Вторая глава посвящена идентификации исследуемых соединений современными физико-химическими методами.

Третья глава включает количественное определение блокаторов кальциевых каналов методами спектрофотометрии, ВЭЖХ и ГХ-МС.

В четвертой главе диссертационной работы автор предлагает различные способы очистки исследуемых соединении.

Особое значение в данной работе занимает пятая глава, которая посвящена поиску основных закономерностей изолирования аналитов из биологических матриц 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 шестой главе автором впервые изучены стабильность блокаторов кальциевых каналов в гнилостно-разлагающемся биологическом материале, а также распределение анализируемых соединений в организме теплокровных животных при введении им полулетальных доз.

***Вопросы и замечания.*** В процессе ознакомления с настоящей диссертацией возникли следующие вопросы:

1) Учитывая, что ряд исследуемых соединений обладает почти нейтральными или слабоосновными характеристиками, рассматривалась ли Вами возможность использование нормальнофазового варианта ВЭЖХ?

2) В качестве изолирующего агента для извлечения блокаторов кальциевых каналов из биоматриц был предложен ацетон. Каков на Ваш

взгляд механизм высокого изолирующего эффекта ацетона в отношении анализируемых соединений?

3) Почему Вами изучались особенности распределения полулетальных доз исследуемых веществ только при пероральном пути введения аналитов лабораторным животным?

В тексте диссертации присутствуют отдельные грамматические и пунктуационные ошибки, которые представляются случайными, а также некоторые стилистически неудачные выражения. Эти недостатки, впрочем, не касаются научной идеи диссертации, её основных положений и выводов, поэтому не снижают общего научно-теоретического и практического уровня данной работы.

***Заключение***

Диссертационная работа Квачахия Лексо Лориковича «Разработка методологии судебно-химического анализа лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия является завершенным, самостоятельным научным исследованием, в которой решена важная научно-практическая проблема – разработка методологического подхода к аналитической диагностике отравлений блокаторами кальциевых каналов с использованием современных физико-химических методов.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения и объему диссертационная работа соответствует всем требованиям п. 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 Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, а ее автор, Квачахия Лексо Лорикович, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

**Официальный оппонент**

Доктор фармацевтических наук, профессор
(15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия),
директор испытательного центра контроля качества
лекарственных средств ЦКП (НОЦ)
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации
_____ Новиков Олег Олегович

«23» 08 2021 г.

Подпись д. фарм. н. Новикова О.О. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета РУДН,
профессор _____ Савчин Владимир Михайлович

Федеральное государственное автономное
Образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6