

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, доктор химических наук, профессор РАН


Иванов В.К.

«20» сентября 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

Диссертация «Проточные методы определения биологически активных производных пурина» выполнена в лаборатории проблем аналитической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук.

В период подготовки диссертации соискатель Андрюхина Елена Юрьевна в 2012–2015 гг. обучалась в очной аспирантуре, а с 2015 г. работает в должности научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук.

В 2002 г. окончила Ростовский государственный университет по специальности «химия». В 2015 г. окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия. Удостоверение № 19/16 о сдаче кандидатских экзаменов выдано 23 августа 2016 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институтom общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Шпигун Лилия Константиновна, заведующая лабораторией проблем аналитической химии в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук.

По итогам обсуждения на коллоквиуме принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа содержит детальный обзор литературы, посвященной рассмотрению важнейшего класса азотсодержащих гетероциклических соединений – биологически активных производных пурина как аналитических объектов, и обсуждение современного состояния химико-аналитических исследований в этой области. Систематизированы и сопоставлены возможные подходы к количественному определению 7Н- и 9Н-пуринов в различных объектах, главным образом в фармацевтических препаратах и биологических жидкостях. Показано, что фундаментальный и практический интерес при решении этой проблемы представляет развитие исследований в области проточно-инжекционного анализа и его новейших разновидностей. К настоящему времени количество статей в мировых изданиях, посвященных проточно-инжекционному определению производных пурина, ограничено.

Экспериментальные главы диссертации посвящены систематическому исследованию окислительной способности биологически активных 7Н- и 9Н-пуринов и разработке на этой основе эффективных подходов к их количественному определению с использованием методологии проточно-инжекционного анализа (ПИА) и последовательно-инжекционного анализа (ПослИА). В процессе выполнения работы был получен большой объем экспериментальных данных, характеризующих электрохимические и оптические свойства пуринов в растворах различной кислотности; предложены методологические подходы и методические приемы к спектрофотометрическому и электрохимическому детектированию пуринов в неравновесных гидродинамических условиях; разработаны и апробированы на конкретных объектах новые автоматизированные методы определения всех изученных пуринов в широком диапазоне концентраций.

Диссертационная работа соискателя представляет собой научно-квалификационный труд, выполненный на высоком научном уровне и содержащий новое решение актуальной проблемы в области проточного химического анализа. Полученные результаты вносят весомый вклад в развитие аналитической химии биологически важных производных пурина, а также имеют большое значение для решения актуальных задач, связанных с необходимостью количественного определения пуринов в лабораторном клиническом анализе, контроля качества лекарственных форм и выявления фальсифицированных фармацевтических препаратов.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Вклад соискателя в настоящую работу заключался в систематизации литературных данных и выполнении практически всех экспериментальных исследований по теме диссертации; в активном участии при постановке задач и планировании эксперимента, в проведении совместно с руководителем обработки экспериментальных данных, анализа и интерпретации полученных результатов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Все выносимые на защиту положения нашли в диссертации достаточно полное и убедительное обоснование. Представленные в диссертации результаты и выводы научно обоснованы, достоверны и являются обобщением тщательно выполненного эксперимента с применением современных физико-химических методов исследования и анализа.

Научная новизна результатов проведенных исследований

В ходе исследования электрохимических свойств биологически активных 7Н- и 9Н-пуринов впервые обнаружена способность активированного углеситаллового электрода (АУСЭ) ускорять процессы их необратимого окисления по смешанному адсорбционно-диффузионному механизму, сходному с установленным ранее для других углеродных электродов. Установлены количественные характеристики электроокисления исследованных пуринов на АУСЭ в зависимости от рН и природы фонового электролита, а также от скорости развертки потенциала поляризации электрода. Накопленный экспериментальный материал позволил выявить эмпирическую закономерность, характеризующую действие функциональных заместителей в молекуле пуринов на их электрохимическую активность. Установлено, что наиболее благоприятное влияние на окислительную способность пуринов оказывает присутствие кислородсодержащих (ОН-групп) в положении С2, С6 и С8 в молекулах этих гетероциклов.

Получены кинетические данные и обсужден механизм реакции окислительного азосочетания пуриновых алкалоидов с 3-метил-2-бензотиазолинон гидразоном (МБТГ) под действием периодат-ионов, протекающей с образованием сильноокрашенного продукта.

Предложены рациональные схемы ПИА и ПослИА с амперометрическим и адсорбционным инверсионно-вольтамперометрическим детектированием пуриновых оснований (аденина и гуанина), являющихся структурными фрагментами нуклеиновых кислот, а также синтетических структурных аналогов дезоксигуанозина, входящих в

состав противоопухолевых и противовирусных (особенно анти-ВИЧ) препаратов.

Разработаны высокопроизводительные методы ПИА и ПосИА со спектрофотометрическим детектированием пуриновых алкалоидов в видимой области спектра.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Практическая значимость работы определяется потребностями современной приборной медицинской диагностики и фармацевтического анализа. Разработанные проточные методы могут быть использованы для автоматизированного определения ряда важнейших производных пурина, в том числе с противовирусной и цитостатической активностью, в различных лекарственных формах и биологических жидкостях, а также для лабораторного анализа депуризированной ДНК и экспериментальной оценки фармацевтической эквивалентности твердых лекарственных форм (тест «Растворение»). Новые методы позволят существенно повысить производительность и улучшить воспроизводимость результатов определений, обеспечить экономичность и экологическую безопасность выполнения всех основных этапов химического анализа.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ соискателя заключается в развитии представлений о редокс-свойствах и механизме окисления пуринов на основе систематического изучения вольтамперометрического поведения гидроксид- и аминопроизводных 7Н- и 9Н-пуринов на АУСЭ; выявлении эмпирической закономерности, характеризующей действие функциональных заместителей в молекуле пуринов на их электрохимическую активность. Важным вкладом в область аналитической химии биологически важных производных пурина являются предложенные соискателем автоматизированные методы ПИА и ПосИА, перспективные для практического использования в лабораторном химическом анализе.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 9 научных работах, из них 5 работ в рецензируемых научных журналах (из перечня ВАК), 1 статья в международном рецензируемом журнале (IF 2.822) и 3 тезисов докладов.

Основные научные результаты диссертации достаточно полно отражены в следующих рецензируемых научных изданиях:

1. Шпигун, Л.К. Электрохимически активированный углесталловый электрод как сенсор эндогенной интоксикации нуклеиновых кислот / Л.К. Шпигун,

- Е.Ю. Андрюхина, А.С. Протасов, М.А. Суранова. // Биржа интеллектуальной собственности. – 2014. – № 12. – С. 57–63.
2. Шпигун, Л.К. Анодное поведение алкалоидов пуринового ряда на углеситалловом электроде в кислотных растворах / Л.К. Шпигун, Е.Ю. Андрюхина, М.А. Суранова // Электрохимия. – 2015. – Т. 51. – № 2. – С. 190–196.
 3. Шпигун, Л.К. Спектрофотометрическое определение пуриновых алкалоидов методами проточно-инжекционного и последовательного инъекционного анализа / Л.К. Шпигун, Е.Ю. Андрюхина, Я.В. Шушеначев // Журн. аналит. химии. – 2015. – Т. 70. – № 8. – С. 811–820.
 4. Shpigun, L.K. Sequential injection – adsorptive stripping voltammetric quantitation of purine nucleobases using an electrochemically activated carbositall electrode / L.K. Shpigun, E.Yu. Andryukhina, A.S. Protasov // J. Electroanal. Chem. – 2015. – V. 743. – P. 46–52.
 5. Шпигун, Л.К. Электроаналитическое изучение синтетических производных гуанина, обладающих противовирусной активностью / Л.К. Шпигун, Е.Ю. Андрюхина, П.М. Камилова, М.А. Суранова, А.С. Протасов // Электрохимия. – 2015. – Т. 52. – № 4. – С. 390–397.
 6. Шпигун, Л.К. Проточно-инжекционный метод амперометрического определения противовирусных производных гуанина / Л.К. Шпигун, Е.Ю. Андрюхина, П.М. Камилова // Журн. аналит. химии. – 2016. – Т. 71. – № 6. – С. 618–625.

Результаты диссертационных исследований докладывались на научных конференциях:

1. Андрюхина, Е.Ю. Алкалоиды пуринового ряда: окислительные свойства и проточно-инжекционное определение в фармацевтических препаратах / Е.Ю. Андрюхина // матер. IV Конф. молодых ученых по общей и неорганической химии ИОНХ РАН. – Москва, 2014. – С. 7–8.
2. Проточно-инжекционный метод для фармакокинетических исследований лекарственных форм ацикловира и его аналогов противовирусного действия / Л.К. Шпигун, Е.Ю. Андрюхина // сборник тезисов «Химический анализ и медицина», I Всероссийская конференция с международным участием. – Москва, 2015. – С. 15–16.
3. Электрохимическое исследование и определение производных пурина с противовирусной и цитостатической активностью / Л.К. Шпигун, Е.Ю. Андрюхина, А.С. Протасов // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии – Екатеринбург, 2016. – С. .

Личный вклад соискателя во всех опубликованных в соавторстве работах состоит в постановке задач и проведении исследований, расчетов и обобщений полученных результатов.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа Андрюхиной Елены Юрьевны соответствует паспорту специальности 02.00.02 – аналитическая химия, в частности пункту 2 «Методы химического анализа», пункту 4 «Методическое обеспечение химического анализа», пункту 15 «Анализ лекарственных препаратов», пункту 16 «Клинический анализ».

Выводы

Диссертационная работа Андрюхиной Елены Юрьевны «Проточные методы определения биологически активных производных пурина» полностью соответствует требованиям пп.9 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Заключение принято на совместном заседании расширенного коллоквиума лаборатории проблем аналитической химии и лаборатории химического анализа.

Присутствовали на заседании 17 чел., в том числе 5 докторов наук.

Результаты голосования «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 20 сентября 2016 г.

Председатель заседания коллоквиума,
ведущий научный сотрудник лаборатории
химического анализа Федерального госу-
дарственного бюджетного учреждения науки
Института общей и неорганической химии им.
Н.С. Курнакова Российской академии наук,
доктор технических наук

Куприянова Т.А.

Ученый секретарь коллоквиума,
старший научный сотрудник лаборатории
проблем аналитической химии Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Института общей и неорганической химии им.
Н.С. Курнакова Российской академии наук,
кандидат химических наук

Камилова П.М.