

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Мурсалова Руслана Кямрановича **«Потенциометрическое и спектрофотометрическое определение некоторых бета-лактамных антибиотиков»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.4.2. Аналитическая химия**

1. Актуальность избранной темы

Диссертационное исследование Р.К. Мурсалова посвящено решению актуальной проблемы современной аналитической химии и фармацевтического анализа – разработке чувствительных, селективных и экспрессных способов определения бета-лактамных антибиотиков (БЛА). Широкое применение БЛА в медицинской практике, ветеринарии и сельском хозяйстве, с одной стороны, и их способность вызывать аллергические реакции и формировать устойчивость микроорганизмов, с другой, обуславливают жесткие требования к контролю их содержания в лекарственных препаратах, биологических жидкостях и пищевых продуктах, особенно в молоке.

Традиционные методы анализа, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография и хромато-масс-спектрометрия, обеспечивают высокую чувствительность и селективность, однако требуют значительных материальных затрат, сложной пробоподготовки и квалифицированного персонала. В связи с этим разработка новых подходов на основе спектрофотометрии, характеризующейся простотой, доступностью и широкой распространенностью в лабораторной практике, является безусловно актуальной задачей. Серьезным ограничением спектрофотометрического метода является сильное перекрывание спектров поглощения БЛА в ближней УФ-области, что не позволяет проводить их отдельное определение в смесях. Автор предлагает эффективный способ преодоления этого ограничения путем применения хемометрических алгоритмов, в частности метода проекций на латентные структуры (ПЛС). Это соответствует современным мировым трендам в аналитической химии, направленным на "умную" обработку данных. Актуальность работы усиливается тем, что она нацелена на анализ не только модельных смесей, но и реальных объектов сложного состава (лекарственные препараты, жидкость ротовой полости, молоко), что приближает разработанные методики к практическому внедрению. Кроме того, исследование модификации

поверхности твердоконтактных сенсоров новыми материалами (проводящие полимеры, наночастицы, ПАВ) для улучшения их аналитических характеристик является одним из актуальных направлений в области химических сенсоров. Диссертационная работа Мурсалова Руслана Кямрановича посвящена актуальной задаче по разработке способов спектрофотометрического и потенциометрического определения БЛА в лекарственных формах, модельных смесях и молоке с использованием хеометрических алгоритмов для обработки многомерных данных.

2. Научная новизна

Научная новизна работы заключается в комплексном и системном подходе к решению проблемы определения БЛА. Впервые проведено систематическое изучение влияния модификаторов различной природы (полианилин, наноструктурированный полианилин, наночастицы ZnO, CuO, NiZnFeO, Fe₃O₄, хлорид цетилпиридиния) на электроаналитические характеристики планарных потенциометрических сенсоров и транспортные свойства пластифицированных ПВХ-мембран на основе комплексных ассоциатов [Ag(БЛА)₂]ТАА.

Новизной отличается установление синергетического эффекта при совместном использовании модификаторов, позволившего существенно снизить пределы обнаружения до $n \cdot 10^{-6}$ – $n \cdot 10^{-7}$ М и уменьшить время отклика до 10–15 с. Впервые проведена количественная оценка параметров мембранного транспорта (коэффициенты проницаемости и потоки ионов) для данного класса мембран, что углубляет фундаментальные представления о механизмах переноса аналита.

Для раздельного определения БЛА в условиях сильного спектрального перекрытия впервые применены хеометрические методы проекций на латентные структуры (ПЛС), установлены оптимальные параметры моделей, обеспечивающие минимальную погрешность прогноза. Впервые исследованы многокомпонентные системы БЛА в молоке с использованием спектрофотометрии в сочетании с ПЛС-обработкой; разработана и оптимизирована методика пробоподготовки молока, позволяющая выделять антибиотики в водную фазу для последующего анализа. Показано, что относительная погрешность спектрофотометрического раздельного определения БЛА в модельных смесях и молоке не превышает 19%, что свидетельствует о высоком качестве разработанных хеометрических моделей.

3. Практическая значимость полученных автором результатов

Практическая значимость диссертационной работы связана с тем, что разработаны экспрессные и доступные способы спектрофотометрического определения БЛА в модельных двух- и трехкомпонентных смесях, а также в молоке, включающие микроэкстракционное выделение определяемых веществ в водную фазу после пробоподготовки и последующую обработку спектральных данных методами ПЛС-1 и ПЛС-2. Сенсоры успешно апробированы для контроля качества лекарственных препаратов, в том числе с истекшим сроком годности, что имеет значение для контроля их утилизации или потенциального использования (по результатам анализа). Показана возможность применения сенсоров для терапевтического лекарственного мониторинга в жидкости ротовой полости, что является неинвазивным и перспективным направлением в клинической диагностике.

Спектрофотометрическая методика в сочетании с ПЛС позволяет проводить скрининг остаточных количеств антибиотиков в молоке без применения дорогостоящих хроматографических систем, что крайне важно для пищевой промышленности и контролирующих органов. Оптимизированная процедура пробоподготовки молока делает методику простой и адаптивной для рутинных лабораторий. Таким образом, работа имеет выход на решение прикладных задач в фармацевтике, медицине и пищевой безопасности.

4. Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных методов исследования, таких как сенсорные системы, потенциометрия, спектрофотометрия и ИК-Фурье-спектрометрия, единообразием средств измерений, хемометрической и статистической обработкой экспериментальных данных, а также согласованностью между полученными результатами и литературными данными. Все эксперименты проведены с соблюдением метрологических требований: выполнена статистическая обработка результатов, ошибок измерений RMSEC, RMSEP и коэффициентов корреляции. Использование методов "введено-найдено" для оценки правильности спектрофотометрических и потенциометрических определений подтверждает отсутствие систематических погрешностей. Научные положения, выдвигаемые в диссертации, выводы и рекомендации обоснованы.

Результаты исследований Мурсалова Р.К. прошли хорошую апробацию. По материалам диссертации опубликовано 24 работы: 1 монография, 8 статей в изданиях, входящих в перечень ВАК, 6 статей в научных сборниках, 9 тезисов докладов международных и всероссийских конференций.

5. Общий анализ содержания работы

Представленная диссертация включает введение, пять глав, выводы и список литературы. Во введении соискатель обосновывает актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, изложены новизна и практическая значимость полученных результатов.

Глава 1 (Обзор литературы) хорошо структурирована и охватывает основные методы определения БЛА (спектрофотометрия, хроматография, пьезосенсоры). Особо ценным является детальный анализ современных подходов к созданию твердоконтактных сенсоров и роли различных модификаторов (проводящие полимеры, наночастицы, ПАВ). Автор убедительно обосновывает выбор темы, показывая противоречие между потребностью в простых методах анализа и недостаточной селективностью прямых потенциометрических и спектрофотометрических методик, что логично подводит к идее использования хемотроники.

Глава 2 (Экспериментальная часть) подробно и четко описывает объекты, реактивы, методики синтеза электродноактивных соединений, изготовления сенсоров и мембран, а также методы исследования. Представленные схемы конструкций сенсоров и установок для изучения транспорта являются наглядными. Важно, что автор описывает не только стандартные процедуры, но и оригинальные подходы, такие как приготовление углеродных чернил для планарных сенсоров и методику пробоподготовки молока.

Глава 3 (Результаты и обсуждение: электроаналитические и транспортные свойства) является наиболее объемной и содержательной. Автор последовательно изучает транспортные свойства мембран, показывая влияние концентрации электродно-активных соединений, природы модификаторов и концентрации примембранных растворов на их сопротивление. Данные СЭМ-изображений служат убедительным доказательством изменения пористости мембран. Подробно исследованы электродные функции как трубчатых, так и планарных сенсоров.

Наиболее ярким результатом является демонстрация возможности применения массивов сенсоров для отдельного определения антибиотиков с помощью ПЛС-моделирования, что является центральным моментом работы.

Глава 4 (Аналитическое применение) демонстрирует практическую ценность разработанных сенсоров. Успешное определение активного вещества в просроченных препаратах методом стандартной добавки и оценка влияния вспомогательных веществ показывают, что разработанные методики готовы к использованию в контроле качества. Определение цефуроксима в жидкости ротовой полости (биологическая матрица) является важным шагом к внедрению метода в медицинскую практику.

Глава 5 (Спектрофотометрическое определение) завершает работу и параллельно решает ту же задачу – отдельное определение БЛА, но в контексте пищевых продуктов. Автор показывает, что даже при сильном перекрывании спектров поглощения применение ПЛС-1 и ПЛС-2 позволяет успешно строить градуировочные модели. Особую ценность представляет раздел, посвященный анализу молока: разработана эффективная пробоподготовка, исследован состав фаз методом ИК-спектроскопии, и доказана возможность определения антибиотиков в этой сложной матрице с относительной погрешностью до 19%.

Диссертация Мурсалова Р.К. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком экспериментальном и методическом уровне. Структура работы логична и соответствует поставленным цели и задачам. В тексте органично сочетаются глубокий анализ литературных источников, тщательное экспериментальное исследование и современные хемометрические методы обработки экспериментальных данных. Объем выполненной работы значителен, что подтверждается большим количеством полученных зависимостей и таблиц.

Отдельно я хотел бы отметить, что сочетание двух независимых методов потенциометрии и спектрофотометрии для решения одной актуальной задачи определения антибиотиков в смеси повышает достоверность и надежность выводов.

Содержание работы соответствует паспорту специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

6. Личный вклад автора.

Результаты исследований являются оригинальными и получены лично автором или при его непосредственном участии, что отражено в опубликованных работах. Мурсалов Р. К. принимал личное участие в сборе, анализе и переработке литературных данных, непосредственно выполнял экспериментальную часть исследовательской работы, также им выполнено обсуждение и публикация полученных результатов в виде тезисов и статей, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы.

7. Соответствие автореферата основному содержанию диссертации.

Автореферат и опубликованные работы полностью и точно отражают содержание диссертации.

8. Достоинство и недостатки в содержании и оформлении диссертации, влияние отмеченных недостатков на качество исследования.

По диссертационной работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Исследования проведены при pH 5-7, но не показано, как pH раствора антибиотика влияет на потенциометрический отклик для исследуемых БЛА.
2. Рис. 5.8, 5.9 Графики «предсказано-измерено» при определении Ceft и Ceftaz для обучающего и проверочного наборов в двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz методами ПЛС, где $R^2=1$. Это необычно для набора проверочных данных, которые не использованы для обучения и включают погрешность регистрации сигнала и неопределенность метода. Почему (рис. 5.10) для трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz R^2 снижается до 0.94, хотя алгоритм рассматривает данные как парные проекции, для которых $R^2=1$ (табл. 5.4)?
3. В разделе 5.2, посвященном анализу молока, автор не приводит данные о полноте извлечения антибиотиков из молока. Какой процент от введенной концентрации антибиотика переходит в водную фазу после пробоподготовки? Без этих данных сложно оценить реальную чувствительность методики применительно к анализу пищевых продуктов.
4. В работе не приведено сравнение разработанных спектрофотометрических методик с референтным методом (например, ВЭЖХ) для подтверждения правильности определения антибиотиков в молоке. Такое сравнение

существенно повысило бы доказательность практической ценности работы.

5. Как автор оценивает погрешность использованных ПЛС методов применительно к экспериментальным данным (табл. 5.4, 5.5, 5.7), если в ряде случаев $RMSEC > RMSEP$. Связано ли это с "переобучением" модели?

Сделанные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на основные результаты и выводы работы.

9. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

По актуальности изученной проблемы, научной новизне, практической и теоретической значимости полученных результатов, их достоверности и обоснованности выводов работа Мурсалова Руслана Кямрановича соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – «Аналитическая химия».

Я, Гавриленко Михаил Алексеевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Отзыв подготовил:

Гавриленко Михаил Алексеевич, д.х.н. по специальности 02.00.02 – аналитическая химия, профессор Инженерной школы природных ресурсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»



Дата « 04 »_сентября_ 2026 г.

634050, Томск, пр. Ленина, 30, НИ ТПУ
Тел.: +7-382-270-17-77 / доб. 2454;
E-mail: glenke@tpu.ru

Подпись Гавриленко М.А. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета НИ ТПУ



/Новикова В.Д./