

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор по научной деятельности ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

д.ф.-м.н., профессор

Д.А. Таюрский

«8» сентября 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Актуальность темы исследования. Одним из активно развиваемых направлений исследований в аналитической химии является разработка способов определения антибиотиков для контроля их содержания в лекарственных средствах, пищевых продуктах и объектах окружающей среды. Среди большого разнообразия антибиотиков можно выделить класс бета-лактамов, которые являются одними из старейших и наиболее часто назначаемых препаратов в мире. Использование комбинаций лекарственных средств на основе бета-лактамовых антибиотиков обуславливает необходимость их одновременного определения. Для решения этой задачи необходимы простые и экономичные способы определения. Этим требованиям в полной мере соответствуют спектрофотометрия и потенциометрия, но их главный недостаток – низкая селективность отклика на структурно родственные соединения – не позволяет проводить мультиплексный анализ. Однако это ограничение можно снять за счет применения хемометрической обработки данных, в частности, с помощью метода проекций на латентные структуры (ПЛС), который обеспечивает одновременную декомпозицию матриц аналитических сигналов и концентраций и построение для них многомерной регрессии.

Таким образом, диссертационная работа Мурсалова Руслана Кямрановича, посвященная разработке способов потенциометрического и спектрофотометрического определения некоторых бета-лактамных антибиотиков в

лекарственных формах, их модельных двух- и трехкомпонентных смесях, молоке, жидкости ротовой полости с использованием хемометрических алгоритмов ПЛС-1 и ПЛС-2, характеризуется **актуальностью, научной и практической значимостью.**

Основные достижения диссертанта, которые **определяют научную новизну и теоретическую значимость работы**, заключаются в создании новых потенциометрических и спектрофотометрических способов одновременного определения бета-лактамных антибиотиков в различных объектах. Для решения этой задачи изучено влияние состава электродноактивных соединений (ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями Ag(I) с бета-лактамными антибиотиками) на электродные и транспортные свойства планарных потенциометрических сенсоров и пластифицированных ПВХ-мембран при варьировании природы антибиотика и противоиона (представителей катионных ПАВ – четвертичных аммониевых солей тетрадециламмония и диметилдистеариламмония). Оценены электроаналитические и операционные характеристики планарных потенциометрических сенсоров, рассчитаны количественные параметры (коэффициенты проницаемости, потоки ионов) мембранного транспорта ПВХ-мембран, содержащих бета-лактамные антибиотики.

Созданы планарные потенциометрические сенсоры и пластифицированные ПВХ-мембраны на основе описанных выше комплексных ассоциатов в сочетании с полианилином, цетилпиридиний хлоридом, наночастицами ZnO, CuO, NiZnFeO и Fe₃O₄. Показано, что введение сомодификатора приводит к увеличению интервала линейности электродных функций и угловых коэффициентов, снижению электрического сопротивления и пределов обнаружения, а также сокращению времени отклика сенсора. Проведен поиск рабочих условий формирования чувствительного слоя сенсора с целью получения стабильных и воспроизводимых электроаналитических характеристик.

На основе полученных данных созданы мультисенсорные системы на основе массивов планарных потенциометрических сенсоров для одновременного определения бета-лактамных антибиотиков в двух- (цефуроксим и цефотаксим) и трехкомпонентных (цефуроксим, цефотаксим и цефазолин) модельных смесях с помощью хемометрических подходов ПЛС-1 и ПЛС-2. Все хемометрические модели характеризуются высокой точностью, что подтверждается значениями среднеквадратичной погрешности прогноза (RMSEP) и высокими коэффициентами детерминации зависимостей «введено–найдено».

Аналогичные хемотрические алгоритмы успешно применены в рамках спектрофотометрического определения бета-лактамов антибиотиков в двух- и трехкомпонентных смесях. Установлены рабочие параметры моделей, обеспечивающие минимальную погрешность определения.

Результаты апробации созданных потенциометрических сенсоров и спектрофотометрических способов на реальных образцах лекарственных средств, жидкости ротовой полости и молочной продукции подтверждают возможность практического применения для решения задач контроля качества фармацевтической и пищевой продукции. Таким образом, практическая значимость исследования не вызывает сомнений.

Структура диссертации и основное содержание работы. Диссертация имеет традиционное строение, изложена на 179 страницах компьютерной верстки, включая приложения на 17 страницах. Работа состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, пяти глав, заключения, списка литературы и содержит 35 таблиц, 54 рисунка и библиографию из 191 наименования.

Во введении представлены актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы, личный вклад соискателя, а также положения, выносимые на защиту. Представлены сведения об апробации работы и публикациях по ее теме.

Первая глава представляет собой литературный обзор, в котором кратко рассмотрены способы индивидуального и суммарного определения бета-лактамов антибиотиков с помощью спектрофотометрии, хроматографии и пьезосенсоров, а также возможности твердоконтактных сенсоров в анализе лекарственных соединений. Отдельно выделен подраздел о модификации поверхности твердоконтактных сенсоров, обеспечивающих стабилизацию их потенциала и улучшение операционных характеристик. Уделено внимание транспортным свойствам пластифицированных ПВХ-мембран. Последний подраздел литературного обзора посвящен применению мультисенсорных систем в анализе лекарственных средств, пищевых продуктов, экотоксикантов. В заключении к этой главе представлено краткое обобщение представленного с литературном обзоре материала.

Во второй главе (экспериментальная часть) подробно описаны реактивы и объекты исследования, использованное оборудование и методы исследования,

пробоподготовка образцов. Кратко представлено программное обеспечение для проведения хеометрической обработки данных.

Третья, четвертая и пятая главы посвящены собственным результатам и их обсуждению. В *третьей главе* представлены результаты оценки электроаналитических и транспортных свойств твердоконтактных планарных потенциометрических сенсоров и пластифицированных ПВХ-мембран, чувствительных к бета-лактамным антибиотикам цефалоспоринового и пенициллинового рядов. Установлено, что применение тетрадециламмония бромида в качестве противоиона обеспечивает улучшенные электроаналитические и операционные характеристики планарных сенсоров (увеличиваются интервал линейности электродных функций (10^{-6} (10^{-5}) – 10^{-2} М) и угловой коэффициент ($\sim 58 \pm 3$ мВ/рС), снижаются пределы обнаружения ($n \times 10^{-6}$ ($n \times 10^{-7}$) М), время отклика (до 10–15 с) и дрейф потенциала). Применение модификаторов поверхности способствует 1.5-кратному снижению сопротивления ПВХ-мембран. Изучены транспортные свойства немодифицированных и модифицированных полианилином, в том числе наноструктурированным, наночастицами NiZnFeO и CuO пластифицированных ПВХ-мембран. Показано, что природа противоиона в составе ассоциата не оказывает существенного влияния на транспортные свойства ПВХ-мембран. Оценены размеры пор, коэффициенты проницаемости, потоки ионов пластифицированных амоксициллинселективных ПВХ-мембран на основе ассоциатов диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро(I)–амоксициллин. Проведено моделирование мультисенсорных систем и обоснование применения расчетных методов для одновременного определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в их двух-, трехкомпонентных смесях. ПЛС метод позволяет выделить вклад каждого антибиотика даже при сильном наложении электродных функций. Значения коэффициентов аппроксимации и тангенсов угла наклона близкие к единице свидетельствуют о высоком качестве изучаемых моделей. Относительная погрешность не превышает 15 %. Установлено, что планарные потенциометрические сенсоры на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро(I)–цефуроксим/цефотаксим можно использовать в качестве универсальных для определения цефуроксима, цефотаксима, цефазолина.

Четвертая глава посвящена аналитическому применению разработанных потенциометрических планарных сенсоров на бета-лактамные антибиотики. В качестве объектов анализа рассмотрены лекарственные средства и жидкость

ротовой полости. С помощью прямой потенциометрии проведено определение амоксициллина и цефалексина в лекарственных средствах методом добавок, в том числе в лекарственных формах с истекшим сроком годности. Для последних регистрируется снижение угловых коэффициентов электродных функций, обусловленное уменьшением содержания действующего вещества. Оценка влияния вспомогательных веществ на электроаналитические свойства планарных сенсоров на основе ассоциатов диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро(I)–амоксициллин в растворах амоксициллина и цефалексина показала проявление матричных эффектов, что подтверждается более высокими значениями ЭДС при сохранении интервала линейности и наклона электродных функций. Для упрощения анализа при потенциометрическом определении амоксициллина и цефалексина методом добавок автор предлагает использовать немодифицированные планарные сенсоры. Проведено потенциометрическое определение цефуроксима в жидкости ротовой полости с искусственно введенным антибиотиком с помощью немодифицированных и модифицированных полиамнилином планарных сенсоров на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро(I)–цефуроксим. Относительная погрешность определения не превышает 12.6 и 7.7 % для немодифицированных и модифицированных сенсоров соответственно, что позволяет использовать разработанные подходы на практике.

В пятой главе представлены результаты спектрофотометрического определения бета-лактамов антибиотиков цефалоспоринового ряда, в модельных двух- и трехкомпонентных смесях, с также молоке с помощью хемометрических ПЛС-методов. Оба метода (ПЛС-1 и ПЛС-2) позволяют проводить одновременное определение цефотаксима, цефтазидима и цефтриаксона в молоке. Величина относительной погрешности не превышает 20 %. Предпринята попытка характеристики состава фаз многокомпонентных систем бета-лактамов антибиотиков в молоке с применением ИК-спектроскопии.

В заключении диссертации сформулированы выводы по проделанной работе, которые следуют из представленного фактического материала, логичны и отражают основные достижения диссертанта.

В приложении представлены спектры поглощения бета-лактамов антибиотиков и их смесей, градуировочные зависимости, оптимальное число латентных переменных для ПЛС-методов, уравнения линейной регрессии и коэффициенты детерминации для ПЛС-моделей, зависимости среднеквадратичной

погрешности прогноза и среднеквадратичной ошибки градуировки от числа латентных переменных и графики «предсказано-измерено» для обучающих и тестовых выборок.

Все главы и разделы диссертационного исследования логично связаны между собой.

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, изложенных в диссертации, определяется большим объемом экспериментального материала, полученного с применением современных аттестованных приборов и комплекса физико-химических методов анализа и исследования, а также корректным планированием эксперимента согласно общепринятой методологии. Разработанные ПЛС-модели валидированы на независимых тестовых выборках, а также сопоставлены с экспериментальными данными. Полученные метрологические характеристики свидетельствуют о достоверности представленных в диссертации результатов. Объем проведенных исследований и полученных экспериментальных данных достаточен для обоснования выносимых на защиту положений. Выводы по работе полностью соответствуют ее содержанию.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в монографии, 8 статьях в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, 6 статьях в научных сборниках и 9 тезисах докладов. Работа прошла достаточную апробацию на профильных научных конференциях. Следует отметить, что исследование проводилось при финансовой поддержке Российского научного фонда.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования. С материалами диссертационной работы рекомендуется ознакомить научные и образовательные учреждения, занимающиеся разработками в области анализа антибиотиков и созданием сенсорных систем: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Уфимский университет науки и технологий, Воронежский государственный университет, Воронежский государственный университет инженерных технологий. Предложенные сенсоры могут быть внедрены в практику испытательных лабораторий, заводских и исследовательских подразделений, занимающихся контролем качества фармацевтической и сельскохозяйственной продукции. Полученные результаты и

выводы могут быть использованы в качестве иллюстративного материала в курсах лекций по электроаналитической химии в рамках тем, связанных с потенциометрическими сенсорами, мультисенсорными системами, а также в курсах по анализу органических соединений, фармацевтических препаратов и пищевых продуктов.

По диссертационной работе возникли некоторые вопросы и замечания.

1. В литературном обзоре автор постарался охватить очень большой объем информации, что привело к некоторой фрагментарности представленных данных. Кроме того, часть материала носит в большей степени описательный характер. В заключении к литературному обзору желательно было бы представить нерешенные задачи в рассматриваемом направлении исследований.
2. Разделы 1.2–1.4 логично было бы объединить, выделив соответствующие подразделы.
3. Судя по описанию в экспериментальной части, в качестве стандартов использовали готовые лекарственные формы бета-лактамов антибиотиков. В этом случае непонятно, каким образом была установлена точная концентрация приготовленных стандартных растворов, поскольку указанное на упаковке содержание действующего вещества не является истинным. Согласно Государственной Фармакопее РФ истинное значение всегда находится в некотором диапазоне, который зависит от содержания действующего вещества в лекарственной форме. Кроме того, многие лекарственные формы содержат вспомогательные вещества, которые могут оказывать влияние на сигнал аналита. Каким образом учитывали вышеупомянутые факторы? Проводили ли выделение чистого вещества из лекарственной формы? Или истинное содержание действующего вещества устанавливали с помощью независимого метода?
4. Из текста диссертации непонятно, какое число измерений можно выполнить на одном и том же электроде? Какова долгосрочная стабильность мультисенсорных систем?
5. Как соотносятся достигнутые аналитические характеристики бета-лактамов антибиотиков на созданных планарных потенциометрических сенсорах в рамках прямой потенциометрии с описанными ранее электрохимическими способами? В главе 3 желательно было бы представить соответствующую таблицу.

6. Часть данных в главах 3–5 представлена как результаты единичного измерения (табл. 3.1, 4.1, 4.5, рис. 3.9, 3.10, 3.13, 3.14, 3.17, 3.18, 4.2, 4.3, 5.3), что несколько осложняет оценку численных данных.
7. Табл. 4.2 и 4.4, при определении содержания действующего вещества в лекарственных формах следует руководствоваться требованиями Государственной Фармакопеи или Фармакопейных статей предприятий и представлять данные в единицах массы действующего вещества в пересчете на массу таблетки (капсулы и т. д.) или мл раствора (для жидкий лекарственных форм). Массовую долю действующего вещества используют только для фармацевтической субстанции.
8. Раздел 5.3 и выводы к нему. Учитывая сложный химический состав рассматриваемых фракций молока на различных этапах пробоподготовки, насколько надежна оценка «роли реактивов при пробоподготовке молока» по данным ИК-спектроскопии. Кроме того, представленное в тексте диссертации (с. 135) обсуждение предназначения реактивов хорошо известно и не связано с представленными выше в тексте ИК-спектрами.
9. В заключении желательно было бы представить перспективы дальнейшего развития исследований в анализе бета-лактамов антибиотиков.
10. В тексте диссертации встречаются опечатки, пунктуационные ошибки и неудачно сформулированные фразы, а также неточности. Например, между названием элемента и валентностью присутствует пробел. Для лекарственных средств помимо производителя следовало указать номер партии. Для препаратов с истекшим сроком годности указать этот срок.

Отмеченные замечания не снижают общую положительную оценку работы.

В целом диссертация производит впечатление законченного исследования, проведенного на высоком научно-методическом уровне. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Мурсалова Руслана Кямрановича «Потенциометрическое и спектрофотометрическое определение некоторых бета-лактамов антибиотиков» является законченным научным исследованием, в которой содержится решение задачи по разработке способов потенциометрического и спектрофотометрического определения некоторых бета-лактамов антибиотиков в лекарственных формах, их модельных двух- и трехкомпонентных смесях, молоке и жидкости ротовой полости с использованием хеометрических ПЛС-алгоритмов, и

соответствует пп. 2, 5, 10, 13 и 15 паспорта специальности 1.4.2. Аналитическая химия (химические науки).

Работа полностью удовлетворяет требованиям п. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Мурсалов Руслан Кямранович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», протокол № 2 от «8» сентября 2026 г.

Заведующий кафедрой аналитической химии
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
доктор химических наук (специальность 02.00.02 – Аналитическая химия)
профессор



Зиятдинова Гузель Камилевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

420008, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Тел.: +7 (843) 233-71-09

E-mail: public.mail@kpfu.ru

<https://kpfu.ru/>

8 сентября 2026 г.

