

Отзыв

на автореферат диссертации

Дворской Оксаны Николаевны на тему «Научно-методологические подходы к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях с использованием твердофазной экстракции» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Стадия подготовки образца при анализе сложных матриц является трудоемким ответственным этапом аналитической процедуры биологического образца, в значительной мере определяющей ее конечный результат. При этом большинство проводимых экспертиз требует применения скринингового подхода к исследованию биологических объектов. Постоянно меняющийся и расширяющийся ассортимент контролируемых государством веществ на современном этапе рекреационного употребления различного рода лекарственных и наркотических веществ, а также возрастающие требования к объективности, экспрессности и точности анализа биологических объектов требуют использования информативных, воспроизводимых, чувствительных методик пробоподготовки биоматериала и последующего их анализа. На сегодняшний момент особенно остро стоит вопрос разработки и внедрения единых подходов к обнаружению большого числа соединений разных классов в одной процедуре.

Поэтому тема диссертационного исследования Дворской Оксаны Николаевны, посвященная разработке научно-методологических подходов к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологическом материале с применением твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, безусловно, является актуальной и

своевременной для судебно-химического и химико-токсикологического анализа, фармации и медицины, в целом.

В диссертации подробно представлены и отражены новые научные достижения в области химико-токсикологического и судебно-химического анализа:

- на примере модельных соединений с различными физико-химическими свойствами разработана методика скринингового исследования крови на наличие лекарственных и наркотических веществ с применением твердофазной экстракции (ТФЭ) на смешанной фазе (С8 + бензолсульфокислота) и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС);
- проведенная процедура валидации доказала пригодность разработанной скрининговой методики с применением ТФЭ и ГХ-МС для количественной оценки содержания в крови часто встречающихся в биологических объектах, в том числе, у лиц с наркотической зависимостью, нестероидных противовоспалительных средств: индометацина, кетопрофена, напроксена, ибупрофена и диклофенака непосредственно в процедуре скрининга;
- впервые в разработанной процедуре скрининга образцов мочи потребителей наркотических средств с применением ТФЭ и ГХ-МС выявлены основные метаболиты и маркеры синтетических каннабимиметиков РВ-22, РВ-22F, FUB-РВ-22 АВ-PINACA, 5F-АВ-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-СНMINACA и нового синтетического наркотического анальгетика ацетилфентанила, позволяющие установить факт их употребления. Выявлены основные пути их биотрансформации, предложены схемы их метаболизма;
- рассчитаны физико-химические и получены аналитические характеристики некоторых дериватов основных метаболитов РВ-22, РВ-22F, FUB-РВ-22, АВ-PINACA, 5F-АВ-PINACA, АВ-СНMINACA, АВ-FUBINACA и ацетилфентанила. Установлено, что идентифицированные метаболиты данных наркотических средств выводятся из организма человека с мочой в значительной

степени или частично в конъюгированном виде. Для гидролиза конъюгатов предпочтительным является ферментативный гидролиз;

- на основе проведенных экспериментальных исследований разработан и приведен единый методологический подход к скринингу лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов в биологическом материале с использованием ТФЭ и ГХ-МС, позволяющий применять его для различных биологических объектов и серийных исследований.

В диссертационном исследовании использованы разнообразные аналитические инструменты для проведения качественных и объективных исследований; современные и чувствительные методы пробоподготовки объектов - ТФЭ и анализа - ГХ-МС. ТФЭ на патронах со смешанной фазой позволяет в одной процедуре осуществлять изолирование, очистку и фракционирование аналитов различной химической природы из биологического объекта, применяя ее таким образом для скрининга, что является очень востребованным в экспертной деятельности: предпочтительнее использование унифицированной методики с целью поиска широкого круга токсикантов, чем использование индивидуальных методик на каждое вещество. Использование метода ГХ-МС является актуальным для скрининговых исследований, он универсален, высокоинформативен и распространен в РФ, поэтому исследования с его участием приобретают особую практическую значимость в экспертной практике. Высокую достоверность представленных в диссертационном исследовании данных также характеризуют примененные методы математического планирования эксперимента, валидации и статистической обработки полученных результатов.

Представленные в диссертации исследования обладают теоретической и практической значимостью. Теоретическая заключается в методологическом обосновании скрининга биологических объектов с применением твердофазной экстракции и ГХ-МС с целью определения широкого круга токсикологически значимых веществ. Представленный в исследовании методологический подход

к процедуре скрининга биологических жидкостей позволяет использовать его и для традиционных (жидкости, органы, ткани), и для альтернативных (волосы, ногти) объектов судебно-химического и химико-токсикологического анализа. В процессе изучения метаболизма нового наркотического анальгетика ацетилфентанила и синтетических каннабимиметиков группы эфиров алкилиндол-3-карбоксилатов (PB-22, PB-22F, FUB-PB-22) и группы алкилиндазол-3-карбоксамидов, производных амида валина (AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-CHMINACA, AB-FUBINACA) выявлены пути биотрансформации данных веществ, которые могут быть использованы для прогнозирования метаболизма их гомологов и аналогов, постоянно появляющихся в нелегальном обороте. Отметим, что сведения о метаболитах и маркерах перечисленных новых психоактивных соединений на момент их появления в 2012-2013 гг. в РФ были крайне важны для экспертного сообщества и позволили использовать их в рутинном анализе.

Важным аспектом диссертационного исследования является доведение полученных научных результатов до практической реализации, что подтверждено их апробацией на реальных образцах цельной и посмертной крови и мочи при проведении судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз, 14 актами внедрения в практическую деятельность ряда экспертных учреждений Российской Федерации, Беларуси и Казахстана; полученные результаты исследований доведены до практических работников посредством выпуска информационных писем Федерального уровня внедрения, монографии для использования специалистами в области химико-токсикологического и судебно-химического анализа и опубликованных статей.

Основные материалы диссертации изложены в 16 статьях изданий Перечня ВАК, 6 из них – в журналах, индексируемых реферативными базами SCOPUS и Web of Science; 4 информационных письмах ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России и 1 монографии. Фрагменты диссертационного исследования доложены на ряде конференций Всероссийского и международного уровня.

Полученные автором результаты перспективны для использования в экспертной деятельности и позволяют рекомендовать разработанный научно-методологический подход к скринингу лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов с использованием ТФЭ и ГХ-МС для использования в химико-токсикологическом и судебно-химическом анализе при серийной пробоподготовке различных биологических объектов, что позволит оптимизировать деятельность соответствующих экспертных подразделений.

Таким образом, в диссертационной работе Дворской О.Н. решена важная проблема судебно-химической и наркологической экспертизы по разработке научно-методологических подходов к скрининговому исследованию биологических жидкостей с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с целью определения широкого круга токсикологически значимых веществ и их метаболитов.

В ходе ознакомления с рефератом возник следующий вопрос:

Предшествовали ли работе с кровью на выбранных вами патронах для твердофазной экстракции какие либо еще исследования с другими инструментами для ТФЭ, например, дисками или картриджами?

По представленным в автореферате данным, диссертационная работа Дворской Оксаны Николаевны на тему «Научно-методологические подходы к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях с использованием твердофазной экстракции», является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным на актуальную тему, обладает научной новизной, практической значимостью и соответствует требованиям пунктов 9 - 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04 2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Дворская Оксана Николаевна, заслуживает

присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета Д 208.068.02.

Заведующий судебно-химическим отделением
Санкт-Петербургского государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
«Бюро судебно-медицинской экспертизы»
кандидат фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), Главный внештатный
специалист по аналитической и судебно-медицинской токсикологии
Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

судебный эксперт-химик

Горбачева Татьяна Васильевна

195067, г. Санкт-Петербург,
Екатерининский проспект 10 Литер А.
тел. (812) 544-95-88
e-mail: sudmed@zdrav.spb.ru

11.09.2019 г.

Подпись Горбачевой Т.В. заверяю.

Специалист по кадрам



Башенникова А.В.