

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

В практике российских и зарубежных аналитических служб в последнее десятилетие, наряду с «классическими» наркотиками и лекарственными веществами, все чаще встречаются новые психоактивные вещества. Постоянное изменение и расширение их ассортимента, недостаточность информации о новых психоактивных веществах, отсутствие сведений о метаболизме, путях их биотрансформации в организме человека, аналитических характеристиках метаболитов и отсутствие методик для обнаружения фактов их употребления представляют серьезную проблему для лабораторных служб. Трудности в идентификации приводят к сложностям при установлении факта употребления данных веществ, оказании помощи больным при лечении острых отравлений.

Следует отметить также, что на современном этапе использования одурманивающих средств у лиц с зависимостью, наблюдается их сочетанный прием друг с другом, а также лекарственными препаратами.

Поэтому актуальность диссертационной работы Дворской О.Н., в которой представлена разработка научно-методологических подходов к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологическом материале с применением твердофазной экстракции (ТФЭ) и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС), для целей химико-токсикологического и судебно-химического анализа и современной медицины и фармации, в целом, не вызывает сомнения.

Отметим, что в разработку в качестве объекта исследования взята кровь, которая за счет содержания в ней клеток, белковых, пигментных веществ, липидов является очень сложным для исследования объектом, в том числе, для процедуры ТФЭ из-за возможности блокировки пор патрона. Однако при этом кровь является образцом для забора у живых лиц для направления на химико-токсикологическое исследование с целью определения веществ, вызвавших опьянение, и входит в комплекс объектов, отбираемых у трупа. Также имеет место проблема связывания определяемых веществ белковыми фракциями и клетками крови. Многие препараты присутствуют внутри клеток крови и/или связаны с ними, поэтому, несмотря на сложность обращения с кровью, разработка методик исследования крови является чрезвычайно актуальной задачей химико-токсикологического и судебно-химического анализа.

Актуальность представленной диссертации поддерживает идея создания скринингового исследования с использованием в качестве метода пробоподготовки твердофазной экстракции, как метода, сочетающего в себе извлечение, фракционирование аналитов и очистку, а в качестве метода анализа – газовой хромато-масс-спектрометрии, как широко используемого метода в РФ. В совокупности это приводит к пониманию целеполагания диссертационного исследования: в практической деятельности эксперта предпочтительнее использование унифицированного подхода с целью поиска широкого круга токсикантов в одной пробе образца, нежели использование индивидуальных методик на каждое вещество.

Новизна исследования и полученных результатов состоит в том, что диссертантом разработан научно-методологический подход к скринингу широкого круга токсикологически значимых веществ и их метаболитов с использованием ТФЭ на патронах со смешанной фазой и последующего анализа различных биологических объектов методом ГХ-МС.

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 и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.
- при апробации разработанной методики скрининга крови на значительном количестве реальных проб цельной и постмортальной крови выявлено 111 токсикологически значимых соединений и их метаболитов, в том числе, новых психоактивных веществ: катинонов и синтетических каннабимиметиков;
- проведенная процедура валидации доказала пригодность разработанной методики скрининговой методики с применением ТФЭ и ГХ-МС для количественной оценки содержания часто встречающихся в биологических объектах, в том числе лиц с наркозависимостью, нестероидных противовоспалительных средств: индометацина, кетопрофена, напроксена, ибупрофена и диклофенака в крови;
- впервые в разработанной процедуре скрининга образцов мочи потребителей наркотических средств с применением ТФЭ и ГХ-МС выявлены основные метаболиты и маркеры синтетических каннабимиметиков PB-22, PB-22F, FUB-PB-22 AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-FUBINACA, AB-CHMINACA 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 PB-22, PB-22F, FUB-PB-22, AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-CHMINACA, AB-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;

- по результатам сравнения нескольких методов пробоподготовки мочи с использованием различных вариантов гидролиза, экстракции и дериватизации установлено, что наиболее эффективной для выявления метаболитов новых синтетических и природных каннабиноидов при совместном присутствии является ТФЭ в сочетании с ферментативным гидролизом.

Теоретическая и практическая значимость работы заключаются 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.

Следует отметить также, что проведение серийной подготовки проб методом ТФЭ сокращает сроки проведения экспертных исследований при одновременном определении широкого круга токсикологически значимых веществ в одной пробе образца, что является крайне значимым в свете выхода новых приказов Минздрава РФ.

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, появляющихся в нелегальном обороте.

Полученные научные результаты доведены до практической реализации, что подтверждено 14 актами внедрения в практическую деятельность ряда экспертных учреждений Российской Федерации, Беларуси и Казахстана, и информационными письмами Федерального уровня внедрения.

Фрагменты диссертационного исследования доложены на ряде конференций, в том числе, международного уровня, основные материалы диссертации изложены в 16 статьях изданий Перечня ВАК, 5 из них – в журналах, индексируемых реферативной базой SCOPUS; 4 информационных письмах ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России и 1 монографии.

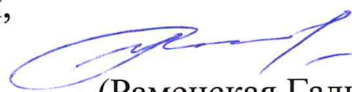
Таким образом, в диссертационной работе Дворской О.Н. решена важная проблема судебно-химической и наркологической экспертизы, связанная с разработкой научно-методологических подходов по созданию и внедрению в экспертную практику скринингового исследования биологических жидкостей с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с целью определения широкого круга лекарственных и наркотических веществ и их метаболитов.

Данные, представленные в автореферате, позволили сделать вывод о том, что диссертационная работа Дворской Оксаны Николаевны «Научно-методологические подходы к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях с использованием твердофазной экстракции», является актуальным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в рамках поставленных задач, обладает научной новизной, практической значимостью и соответствует требованиям п.п. 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 апреля 2016 года № 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.

Директор Института Фармации,
заведующий кафедрой фармацевтической
и токсикологической химии
им. А.П. Арзамасцева Института Фармации
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор



Г.В. Раменская
(Раменская Галина Владиславовна)

119019, Москва, Никитский бульвар, д. 13,
8 (495) 691-13-92
Pharma@sechenov.ru

