

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

При анализе сложных матриц стадия подготовки образца является, как правило, очень ответственным этапом всей аналитической процедуры биологического объекта; она в значительной степени определяет конечный результат исследования. Постоянно меняющийся и растущий спектр контролируемых государством веществ на современном этапе использования наркотических и одурманивающих средств, требует использования экспрессных, воспроизводимых, информативных методик пробоподготовки биологических объектов и последующего их анализа. При этом в большинстве случаев на начальной стадии исследования биологических объектов с целью выявления токсикантов необходим скрининг. Особо остро также стоит вопрос разработки и внедрения единых подходов к обнаружению большого числа соединений разных классов в одной процедуре.

Учитывая, что аналитическая диагностика фактов употребления новых ПАВ представляет собой серьезную проблему для специалистов экспертных учреждений в силу ряда причин, связанных с незначительными концентрациями употребляемых веществ, матричным эффектом биоматериала, недостаточностью/отсутствием информации о новых веществах, необходимостью поиска метаболитов, отсутствием единых методик к их обнаружению становится очевидной актуальность диссертационной работы Дворской Оксаны Николаевны. Разработка унифицированного научно-методологического подхода к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологическом материале с применением твердофазной экстракции и газовой хроматомасс-спектрометрии безусловно, является своевременной и значимой на современном этапе химико-токсикологического и судебно-химического анализа.

Диссертационная работа имеет несомненную **теоретическую и практическую значимость**. Теоретическая заключается в методологическом обосновании скрининга биологических объектов с применением твердофазной экстракции и ГХ-МС с целью определения широкого круга токсикологически значимых веществ. Предложенный методологический подход к процедуре скрининга биологических жидкостей позволяет использовать его как для традиционных (жидкости, органы, ткани), так и для альтернативных (волосы, ногти) объектов судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

В процессе изучения метаболизма новых психоактивных веществ: ацетилфентанила и синтетических каннабимиметиков групп алкилиндол-3-карбоксилатов (PB-22, PB-22F, FUB-PB-22) и алкилиндазол-3-карбоксамидов, производных амида валина (AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-SHMINACA, AB-FUBINACA) выявлены пути биотрансформации данных веществ, которые могут быть использованы для прогнозирования метаболизма их гомологов и аналогов, появляющихся в нелегальном обороте.

Диссертационная работа обладает подтвержденной практической значимостью. Результаты диссертационного исследования **апробированы и внедрены в практическую деятельность** судебно-химических отделений и химико-токсикологических лабораторий Республики Беларусь и Казахстана, а также экспертных учреждений РФ гг. Санкт-

Петербурга, Самары, Ярославля, Новосибирска (14 Актов внедрения). В Беларуси разработанная методика скрининга лекарственных и наркотических веществ в крови включена в Реестр судебно-экспертных методик и иных методических материалов Государственного Комитета судебных экспертиз РБ.

Полученные автором результаты представляют несомненный интерес для практического использования их в современной медицине и фармации в рамках проведения химико-токсикологических и судебно-химических исследований биологического материала. Разработанный научно-методологический подход к скринингу лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов с использованием ТФЭ и ГХ-МС позволяет оптимизировать деятельность экспертных учреждений, так как сочетает возможность проведения серийной подготовки проб, и, соответственно, сокращение сроков проведения экспертных исследований при одновременном определении широкого круга токсикологически значимых веществ в одной пробе образца.

Положения диссертационной работы могут быть использованы экспертными организациями и научными учреждениями для внедрения в учебный процесс, а также при проведении научных исследований по проблеме анализа объектов на наличие токсикологически значимых веществ и их метаболитов.

Материалы диссертационного исследования **внедрены в учебный процесс** учебных учреждений при реализации программ специалитета по специальности 33.05.01 «Фармация», а также программ дополнительного профессионального образования по направлению подготовки «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» и «Судебно-химический и химико-токсикологический анализ биологических объектов и вещественных доказательств».

В диссертации подробно представлены и отражены новые научные достижения в области химико-токсикологического и судебно-химического анализа, которые позволяют говорить об их **научной новизне**:

Разработана унифицированная методика скринингового исследования крови на наличие лекарственных и наркотических веществ с применением твердофазной экстракции (ТФЭ) и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС). С использованием компьютерного моделирования Бокса-Бенкена и подтверждающих экспериментальных исследований установлены оптимальные параметры ТФЭ на патронах со смешанной фазой, которые могут быть применены для скрининга широкого круга токсикологически значимых веществ.

На примере часто встречающихся в биологических объектах, в том числе, у лиц с наркотической зависимостью, нестероидных противовоспалительных средств основе процедуры валидации показана пригодность разработанной методики скрининга с применением ТФЭ и ГХ-МС для количественной оценки содержания в крови индометацина, кетопрофена, напроксена, ибупрофена и диклофенака.

Впервые в процедуре скрининга реальных образцов мочи с применением методов ТФЭ и ГХ-МС идентифицированы основные метаболиты и установлены маркеры синтетических каннабимиметиков РВ-22, РВ-22F, FUB-РВ-22, АВ-PINACA, 5F-AB-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-СНMINACA. Рассчитаны физико-химические (LogP , Koc) и получены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики некоторых производных основных метаболитов. Предполагаемые структуры метаболитов подтверждены их фрагментацией под действием электронного удара. Изучена степень конъюгации метаболитов, для деконъюгирования предложен ферментативный гидролиз.

С использованием методов газовой и жидкостной хроматографии впервые идентифицированы основные метаболиты и предложены маркеры ацетилфентанила в образцах посмертной мочи; изучен метаболический профиль ацетилфентанила в моче, описаны основные пути его метаболизма; получены основные аналитические характеристики различных дериватов основных метаболитов ацетилфентанила.

Отметим, что 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 в моче на период 2013-2014 гг. выявлены впервые.

Представленный научно-методологический подход к скринингу токсикологически значимых веществ с использованием ТФЭ на патронах со смешанной фазой и последующего анализа различных биологических объектов методом ГХ-МС, позволяет достоверно определять широкий круг токсикантов и их метаболитов, в том числе, новых психоактивных веществ.

При апробации разработанной методики скрининга крови на реальных образцах цельной и посмертной крови выявлено 111 токсикологически значимых соединений, которые сгруппированы по кислотно-основным и гидрофильно-липофильным свойствам на основании рассчитанных значений рКа и LogP. Среди выявленных соединений обнаружены нативные метилендиоксипиравалерон, пирролидиновалерофенон и их метаболиты; метаболиты каннабимиметиков АВ-PINACA и АМВ, МDMB(N)-2201, АВ-FUBINACA, 5-F-АВ-PINACA, АВ-СНMINACA, XLR-11.

Разработанный алгоритм скринингового исследования позволяет в одной пробе образца сочетать качественный и количественный аспекты определения широкого круга лекарственных и наркотических веществ, экономить время, ресурсы, энерго- и трудозатраты, что является на сегодня крайне ценным в рутинной практике экспертных учреждений и подтверждает **перспективность использования результатов данного исследования.**

Использованные в представленной диссертационной работе современные информативные методы изолирования и анализа, программного обеспечения исследований, компьютерного моделирования и статистической обработки полученных результатов подтверждают **достоверность полученных данных.**

Основное содержание диссертационного исследования **опубликовано** в 16 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских диссертаций, из них 6 – в журналах с международным цитированием в базах SCOPUS и Web of Science. Всего по теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, среди которых 1 монография, 4 информационных письма.

Таким образом, диссертационная работа представляет собой цельное, логичное, выполненное на высоком современном уровне исследование, продемонстрировавшее перспективность работы в этом направлении; в ней 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.

Критических замечаний нет.

Анализ данных, представленных в автореферате показал, что диссертационная работа Дворской Оксаны Николаевны «Научно-методологические подходы к скринингу

лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях с использованием твердофазной экстракции» представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование с несомненной научной новизной и практической значимостью, полностью соответствующее требованиям пунктов 9 - 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 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.

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

Ведущий научный сотрудник кафедры аналитической химии
Федерального государственного бюджетного
Образовательного учреждения высшего образования
«Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова»,
доктор химических наук (02.00.02 – аналитическая химия),
Родин Игорь Александрович

119991, г. Москва, Ленинские Горы 1-3, МГУ имени М.В. Ломоносова,
химический факультет
(495) 939-44-16
igorrodin@yandex.ru

12 августа 2019 г.

