

## 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 скрининге лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях – многокомпонентных и нередко гетерогенных системах, наиболее ответственным этапом является пробоподготовка. Это ахиллесова пята инструментального анализа. При некорректной пробоподготовке можно не извлечь и не сконцентрировать аналит, либо извлечь его с мешающими анализу и загрязняющими аналитический прибор компонентами. В результате можно выдать неверные результаты определения, вывести из строя дорогостоящую хроматографическую аппаратуру. В связи с этим разработка эффективных методов концентрирования для инструментального анализа является важнейшей задачей аналитической и фармацевтической химии. В настоящее время гибридный метод анализа – газовая и жидкостная хроматография, совмещенные с масс-спектрометрией, заняли лидирующие позиции в аналитическом контроле, используемом в фармацевтической химии и фармакогнозии, оттеснив на второй план оптические и электрохимические методы. Это связано с развитием хромато-масс-спектрометрической техники, массовым выпуском приборов, из-за чего они стали более доступными по цене. А широкое применение хромато-масс-спектрометрии обусловлено ее превосходными возможностями в разделении, идентификации и количественном определении широкого спектра органических соединений. Одной из прорывных технологий пробоподготовки для последующего хроматографического анализа стало использование твердофазной экстракции (ТФЭ), которая позволяет осуществлять изолирование аналитов различной структуры из биологических объектов за счет использования различных типов сорбентов, их фракционирование и возможность реализовать скрининг в этих объектах различных препаратов, токсикантов и их метаболитов. Учитывая вышесказанное, диссертационная работа Дворской О.Н., в которой представлена разработка научно-методологических подходов к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологическом материале с применением твердофазной экстракции и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), безусловно, является своевременной и актуальной для фармации и судебной медицины.

Автором проведены комплексные исследования по созданию унифицированного подхода к скринингу биологических объектов, включающего все этапы пробоподготовки объекта на примере весьма сложной биологической матрицы – цельной крови. Оптимизированы с использованием компьютерного моделирования Бокса-Бенкена стадии изолирования аналитов, очистки образцов методом ТФЭ на патронах со смешанной фазой, дериватизации полученных элюатов и анализа методом ГХ-МС. Методологические подходы применены при разработке методики идентификации и количественного определения некоторых лекарственных и наркотических веществ. Выполнена валидация методики для количественной оценки содержания индометацина, кетопрофена,



напроксена, ибупрофена и диклофенака в крови. Проведены исследования по эффективности экстракции разными патронами для ТФЭ ведущих фирм-производителей для целей скрининга лекарственных и наркотических веществ из крови. Исходя из показателей максимальных выходов аналитов и экономичности, к применению в экспертной практике рекомендованы патроны двух марок: Strata Screen-C (Phenomenex) и EVIDEX SampliQ (Agilent).

Предложенный алгоритм исследования применен к реальным образцам посмертной крови и крови от живых лиц, в результате чего в крови выявлено более сотни лекарственных и наркотических веществ, а также их метаболитов. Представлены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики некоторых метаболитов каннабимиметиков, собрана библиотека масс-спектров для использования в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе. На основе массива этой информации предложены маркеры употребления данных наркотических средств, что важно для установления факта их приема.

Результаты, полученные автором диссертации, позволяют рекомендовать разработанный унифицированный 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.

Научные положения, выводы и результаты работы теоретически обоснованы и достоверны, в работе грамотно использованы современные методы статистической обработки данных, валидации методик, результаты достаточно широко апробированы и опубликованы в научной печати, а также внедрены.

Таким образом, диссертационная работа представляет собой цельное, логичное, выполненное на высоком фундаментальном уровне исследование, продемонстрировавшее перспективность ее использования на практике.

Не умаляя значимости проведенных диссертантом исследований, хотелось бы сделать некоторые замечания по автореферату:

- 1) ГХ-МС все-таки относительно дорогой метод и требует высоких издержек на эксплуатацию оборудования, в том числе с применением патронов для ТФЭ как расходного материала. Этот метод включен в обязательный перечень приборной базы лабораторий не по экономическим соображениям, а ввиду его высокой эффективности.
- 2) В тексте автореферата встречаются неудачные словосочетания, например, *эффективность экстракции патронов, для конкретизации рН и природы буферного раствора...*
- 3) Автор сравнивал эффективность ТФЭ с ЖЖЭ относительно гидрофильных аналитов, в которой применяли гидрофобные экстрагенты – хлороформ и хлороформ в смеси с бутанолом. Понятно, что такой вариант ЖЖЭ априори менее эффективен, чем предложенный метод ТФЭ, а ведь известны способы ЖЖЭ с применением гидрофильных растворителей в присутствии высаливателей или при охлаждении, способ экстракционного вымораживания, дисперсионная микро-ЖЖЭ, наконец, метод QuEChERS, в котором вместо патронов используют насыпные сорбенты. Эти методы зачастую не уступают по эффективности ТФЭ, но экономичнее ее.

Анализ данных автореферата 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 завершенное научно-квалификационное исследование с

несомненной научной новизной и практической значимостью, и полностью соответствует 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 21.04.2016 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.

Заведующий кафедрой химии и химической технологии материалов  
федерального государственного бюджетного учреждения  
высшего образования Воронежский государственный технический университет  
доктор химических наук (02.00.02 – аналитическая химия)  
профессор

Рудаков Олег Борисович

394006, г. Воронеж, ул. 20-летия Октября, д. 84,

корпус 6, ком. 6418

Телефон 8-473-271-76-17

Электронная почта: rudakov@vgtu.ru

7 августа 2019 г.

