

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

Современная ситуация, связанная с рекреационным употреблением лекарственных препаратов, вызывающих нарушение физических и психических функций, и насыщением рынка новыми видами потенциально опасных психоактивных веществ вносит определенные трудности в работу медицинских работников, в обязанности которых входит медицинское освидетельствование лиц на состояние опьянения, лечение острых отравлений и службы скорой помощи. Данная ситуация в значительной степени осложнила работу взаимодействующих с ними сотрудников аналитических служб по анализу биологических объектов и вещественных доказательств.

В свете вышедших приказов Минздрава России, где обозначена тенденция к повышению объективности, экспрессности и точности анализа биологических объектов, становится явно необходимым использование информативных, воспроизводимых, чувствительных методик пробоподготовки биоматериала и последующего их анализа, причем изначально со скрининговым алгоритмом исследования. Согласно действующему приказу при медицинском освидетельствовании предусмотрены химико-токсикологические исследования в обязательном порядке на следующие химические вещества, включая их производные, метаболиты и аналоги: опиаты, растительные и синтетические каннабиноиды, фенилалкиламины, синтетические катионы, кокаин, метадон, бензодиазепины, барбитураты в моче и крови с возможностью использования в качестве подтверждающего метода – ГХ-МС.

Все сказанное делает очевидной **значимость, своевременность и актуальность** диссертационного исследования Дворской О.Н. для медицины, фармации и химии. Разработка научно-методологических подходов к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологическом материале с применением твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с возможностью определения широкого спектра токсикантов и их метаболитов отвечает современным требованиям химико-токсикологического и судебно-химического анализа.

Тема и содержание диссертации **соответствуют** п. 4 – разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга,

судебно-химической и наркологической экспертизы **паспорта специальности 14.04.02** – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Фрагменты диссертационного исследования доложены на ряде конференций Всероссийского и международного уровня; основные материалы диссертации изложены в: 16 статьях изданий Перечня ВАК, 6 из которых – в журналах с международными цитированием; 4 информационных письмах ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России и 1 монографии; всего по теме диссертации опубликовано 30 работ.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, поскольку в работе использованы современные информативные методы пробоподготовки объекта и последующего анализа, программного обеспечения исследований, компьютерного моделирования, валидационной оценки методики и статистической обработки полученных результатов.

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 RB-22, RB-22F, FUB-RB-22, AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-FUBINACA, AB-CHMINACA. Представлены их основные аналитические характеристики. 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.

Следует отметить, 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 появления их в Российской Федерации в 2012-2014 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 потенциально опасных психоактивных веществ. При апробации разработанной методики скрининга крови на реальных образцах цельной и посмертной крови выявлено 111 токсикологически значимых соединений, в том числе нативные катионы и их метаболиты, а также метаболиты ряда синтетических каннабимиметиков.

Практическая значимость исследования представлена солидным внедрением результатов в деятельность ряда экспертных учреждений Российской Федерации, Беларуси и Казахстана. В Беларуси разработанная методика скрининга лекарственных и наркотических веществ в крови включена в Реестр судебно-экспертных методик и иных методических материалов ГК СЭ РБ.

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 сегодняшний день очень **востребованным** в каждодневной практике лабораторий и подтверждает **перспективность использования результатов** данного исследования.

В диссертационной работе 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.


Подобного рода исследования представляют особую ценность при установлении факта приема наркотических средств, имеющих статус запрещенных к обороту в Российской Федерации, позволяют соблюдать сроки проведения химико-токсикологических исследований, способствуют помощи в деятельности

медицинских служб и в целом, в противодействии распространению психоактивных веществ и борьбе с наркоманией и токсикоманией.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Дворской Оксаны Николаевны «Научно-методологические подходы к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях с использованием твердофазной экстракции» является оригинальным, завершенным в рамках поставленных задач научно-квалификационным исследованием, которое полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ 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.


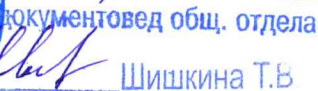
Профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (14.01.06 – психиатрия, 14.01.27 – наркология)


_____ Уваров Иван Анатольевич

426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск,
ул. Коммунаров, 281.
Телефон 8-951-199-25-67
электронная почта: iauvarov@yandex.ru

12.09.2019 г.




О.А. Уварова
Документовед общ. отдела

Т.В. Шишкина
(подпись)