

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Ярошенко Дмитрия Вадимовича на тему:

«Нивелирование влияния биологической матрицы при определении лекарственных препаратов в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Диссертационное исследование Ярошенко Дмитрия Вадимовича посвящено актуальной задаче - разработке способа хромато-масс-спектрометрического определения лекарственных препаратов в плазме крови для последующих фармакокинетических исследований. При анализе биологических объектов наряду с различием уровней концентраций диагностически значимых аналитов, нестабильностью, присутствием сопутствующих компонентов, которые могут коэлюироваться с определяемыми аналитами, на результаты анализа влияет т. н. *матричный эффект*. Указанная проблема — выявление и поиск путей устранения матричных эффектов - до сих пор полностью не решена. Эту задачу ставит и решает в своей диссертационной работе Ярошенко Д.В.

Литературный обзор посвящен хроматографическим (ВЭЖХ, ГХ, ТСХ), электрофоретическим, масс-спектрометрическим методам анализа определения биологически активных соединений, включая лекарственные препараты, оптимизации условий их разделения, идентификации и количественного анализа в биологических жидкостях.

Диссертантом выполнена очень большая по объему и тщательная по исполнению работа по установлению причин различных матричных эффектов при определении лекарственных препаратов в анализируемых образцах, поиску их устранения, выбору пробоподготовки биологических жидкостей с использованием жидкостно-жидкостной экстракции с различными элюирующими системами, сорбционного концентрирования, модификации катионообменного сорбента Waters Oasis MCX с переводом сорбента в аммонийную форму.

Решение неудовлетворительной повторяемости значений матричного фактора при МС/МС-определении силденафила найдено выбором соответствующего осколочного иона MRM-переход m/z 475→58. Для устранения недостаточной воспроизводимости результатов при определении цисплатина в образцах плазмы крови различных доноров предложено определять этот аналит в форме трехлигандного комплекса платины и

диэтилдитиокарбамата (DDTC) – Pt(DDTC)₃⁺. Такой подход, позволивший устранить наблюдаемый матричный эффект, предложен и реализован впервые.

Интересное применение в работе Ярошенко Д.В. нашел и хорошо зарекомендовавший в решении других аналитических задач сверхсшитый полистирол: сорбционное концентрирование на сверхсшитом полистироле PuroSep-200 обеспечило высокие степени извлечения капецитабина и 5-фторурацила в плазме крови и позволило устранить подавление ионизации, что сказывалось на плохой сходимости результатов при их совместном хромато-масс-спектрометрическом определении. Все это представляет несомненную **научную новизну** данного диссертационного исследования.

Большой объем работы посвящен валидации предлагаемых методик определения лекарственных препаратов в плазме крови и реализации в клинических исследованиях. Так, при изучении общей токсичности цисплатина в плазме крови показано, что процедура изолированной перфузии позволяет значительно снизить токсичность проводимой лекарственной терапии в отличие от внутривенного введения препарата. Это определяет **практическую значимость** диссертационной работы.

По диссертации возник ряд вопросов.

1. Чем обусловлен выбор именно этих лекарственных препаратов для изучения матричного эффекта?
2. Остается не совсем понятным, почему для оценки фармакокинетики данных препаратов, наряду с плазмой, не использовалась в качестве анализируемой биологической жидкости моча, содержащая аналиты в свободной форме, поскольку для фармакокинетики важно знать, в каком количестве лекарственный препарат в неизменной форме выводится из организма с мочой?
3. Утверждается, что единственно возможным вариантом извлечения капецитабина и 5-фторурацила из плазмы крови с приемлемыми степенями извлечения (60±8% и 47±4%, соответственно) является жидкостно-жидкостная экстракция этлацетатом. Но ведь степени извлечения достаточно низкие. Почему не подбирались условия пробоподготовки отдельно для капецитабина и 5-фторурацила с использованием сорбционного концентрирования отдельно для каждого аналита?
4. Чем определяется такое высокое значение предела обнаружения для циклосерина – 0,3 мкг/мл? Достаточно ли этого при проведении фармакокинетических исследований?

Возникшие вопросы не отразились на самом благоприятном впечатлении от диссертационной работы.

Диссертационная работа прошла широкую апробацию. Результаты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных журналах (4 статьи), рекомендованных ВАК, и доложены на Всероссийских и Международных конференциях (8 тезисов). Содержание диссертации Ярошенко Д.В. достаточно полно отражено в автореферате.

Полученные результаты могут быть включены в курсы аналитической химии, органического анализа, хроматографии на химических факультетах университетов МГУ, СПбГУ, НГУ, в Санкт-Петербургском государственном технологическом институте, Центре контроля качества и сертификации лекарственных препаратов.

Диссертация Ярошенко Д. В. «Нивелирование влияния биологической матрицы при определении лекарственных препаратов в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, связанную с приоритетными направлениями и программами развития отечественной фундаментальной и прикладной науки с использованием современных концепций и экспериментальных методологий. Данное диссертационное исследование существенно расширяет аналитические возможности хромато-масс-спектрометрического метода для анализа биологических объектов и внедрения его в практику клинической медицины.

По актуальности решаемой задачи, **научной новизне** полученных результатов, практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Ярошенко Дмитрий Вадимович достоин присуждения искомой степени по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Старший научный сотрудник НИЛ хроматографии
Северо-Западного государственного медицинского
университета им. И.И.Мечникова,
кандидат химических наук

Е.Г. Стрельникова

Почтовый адрес: 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
Телефон: 8(812)-275-18-42
Электронная почта: lstrelnikova@inbox.ru

