

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

Заседания диссертационного совета Д 212.232.37 по защите

докторских и кандидатских диссертаций

на базе Санкт-Петербургского государственного университета

№ 24 от 16 октября 2014 г.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 16 членов диссертационного совета из 22 человек

проф. Москвин Л.Н. (председатель совета), проф. Зенкевич И.Г. (зам. председателя совета), проф. Власов Ю.Г. (зам. председателя совета), к.ф-м.н. Панчук В.В. (ученый секретарь совета), проф. Ганеев А.А., проф. Родинков О.В., проф. Скоробогатов Г.А., проф. Москвин А.Л., проф. Толстой В.П., проф. Калинин И.П., проф. Поваров В.Г., проф. Воронцов А.М., проф. Карцова Л.А., проф. Семенов В.Г., проф. Ермаков С.С., проф. Чижик В.И.

ТЕМА ЗАСЕДАНИЯ: Защита диссертации Ярошенко Дмитрия Вадимовича на тему «Нивелирование влияния биологической матрицы при определении лекарственных препаратов в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02.

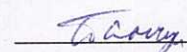
ПОСТАНОВИЛИ: Присудить Ярошенко Дмитрию Вадимовичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.02 - аналитическая химия на основании защиты диссертации на тему: «Нивелирование влияния биологической матрицы при определении лекарственных препаратов в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии».

Решение диссертационного совета принято единогласно.

Председатель диссертационного совета

 Москвин Л.Н.

Ученый секретарь диссертационного совета

 Панчук В.В.

Заключение диссертационного совета Д 212.232.37 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ) по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16.10.2014 № 24

О присуждении Ярошенко Дмитрию Вадимовичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Нивелирование влияния биологической матрицы при определении лекарственных препаратов в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии» по специальности 02.00.02 – аналитическая химия принята к защите 11.04.2014 г., протокол № 14 диссертационным советом Д 212.232.37 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ФГБОУ ВПО СПбГУ), находящегося по адресу 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9 (приказ о создании № 1925-816 от 08.09.2009 г.).

Соискатель Ярошенко Дмитрий Вадимович 1988 года рождения, в 2011 г. закончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет», в октябре 2014 досрочно закончил очную аспирантуру при ФГБОУ ВПО СПбГУ, работает младшим научным сотрудником в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр Коллективного Пользования «Аналитическая Спектрометрия».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии Института химии ФГБОУ ВПО СПбГУ.

Научный руководитель – доктор химических наук Карцова Людмила Алексеевна, профессор кафедры органической химии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Официальные оппоненты:

Эпштейн Наталья Борисовна, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической и радиофармацевтической химии Обнинского института атомной энергетики Национального исследовательского ядерного университета МИФИ.

Стрельникова Елена Геннадьевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хроматографии НИИ эндокринологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (СПб) – в своем положительном заключении, составленном доктором химических наук, заведующим кафедрой химии Алексеевым Валерием Владимировичем и подписанном заместителем начальника академии Б.Н. Котивом, указало, что диссертация является цельной и 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, содержит необходимые элементы научной новизны и практической значимости и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, а ее автор достоин присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, из которых по теме диссертации 12, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, 8 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов общим объемом – 2 печатных листа. Все работы выполнены в соавторстве, основной объём работ принадлежит соискателю.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ярошенко Д.В., Карцова Л.А. Матричный эффект и способы его устранения в биоаналитических методиках, использующих хромато-масс-спектрометрию // Журнал аналит. химии, 2014, Т. 69. № 4. С. 1–8.
2. Yaroshenko D.V., Grigoriev A.V., Sidorova A.A. Development and validation of a LC MS/MS method for d-cycloserine determination in human plasma for bioequivalence study // Anal. Bioanal. Chem. 2014. V.406. I.3. P.923–927.
3. Ярошенко Д.В., Григорьев А.В., Сидорова А.А., Карцова Л.А. Определение цисплатина в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии // Журнал аналит. химии, 2013. Т. 68. № 2. С. 170–174.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы д.х.н. С.Г.Дмитриенко, к.х.н. Л.К.Неудачиной, д.х.н. О.А.Шпигуна, д.х.н. Я.И.Яшина, д.х.н. А.К.Буряка, которые положительно характеризуют работу, отмечают ее актуальность, научную новизну и практическую значимость, а также соответствие специальности 02.00.02 – аналитическая химия и требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. В отзывах на автореферат имеются некоторые вопросы и замечания, касающиеся отсутствия в автореферате сведений по условиям выполнения пробоподготовки образцов плазмы крови (С.Г.Дмитриенко); выделения комплекса платины с диэтилдитиокарбаматом (Л.К. Неудачина); сопоставления результатов с работами других авторов (Я.И.Яшин); обоснования выбора лекарственных препаратов (А.К.Буряк).

В отзыве официального оппонента д.фарм.н. Н.Б. Эпштейн имеются вопросы о сопоставлении полученных результатов с данными других

исследователей; роли сверхсшитого полистирола при сорбционном концентрировании аналитов.

В отзыве официального оппонента к.х.н. Е.Г.Стрельниковой имеются вопросы, касающиеся выбора лекарственных препаратов для изучения матричного эффекта и плазмы крови для оценки фармакокинетики; подборе условий пробоподготовки для капецитабина и 5-фторурацила; пределе обнаружения для циклосерина.

В отзыве Ведущей организации имеются вопросы, связанные с образованием комплексов с платиной, не обнаруженных автором, и исследованием их масс-спектров; обоснованием выбора концентрации раствора реагента и температуры реакции образования комплекса платины с диэтилдитиокарбаматом. Остальные замечания не являются критическими и касаются неточностей оформительского характера. На все критические замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются специалистами в тех вопросах, которые рассматриваются в диссертационном исследовании.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Предложен способ устранения матричного эффекта при определении цисплатина за счет образования трехлигандного комплекса платины и диэтилдитиокарбамата $Pt(DDTC)_3^+$. **Обоснован** выбор осколочного иона (MRM-переход m/z 475→58) для решения проблемы плохой повторяемости значений матричного фактора при МС/МС-определении силденафила. Обнаружено и устранено нарушение линейности градуировочной зависимости, вызванное влиянием биологической матрицы на процесс ионизации в масс-спектрометрии при хромато-масс-спектрометрическом определении циклосерина и ропинирола. **Установлено**, что сорбционное концентрирование капецитабина и 5-фторурацила на сверхсшитом полистироле PuroSep-200 позволяет снизить матричный эффект,

проявляющийся в подавлении ионизации и плохой повторяемости значений матричного фактора. **Показано**, что перевод функциональных групп сорбента Oasis MCX в аммонийную форму при сорбционном концентрировании циклосерина и ропинирола обеспечивает их высокие степени извлечения.

Теоретическая значимость исследования заключается в предложенных автором принципах классификации матричных эффектов при хромато-масс-спектрометрическом определении лекарственных веществ в плазме крови: *подавление или усиление ионизации, нарушение линейности градуировочной зависимости, неудовлетворительная сходимость результатов для биообразцов разных доноров, влияние на процессы фрагментации*; а также в установлении связи между величиной матричного фактора MF и характером влияния биологической матрицы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Найденные **методические решения реализованы** при разработке методик определения фармацевтических средств в плазме крови и применении данных методик при проведении реальных клинических исследований по изучению фармакокинетики лекарственных препаратов: изучение общей токсичности при проведении изолированной перфузии легкого цисплатином; проведение исследований биоэквивалентности для каждого из лекарственных препаратов – силденафила, циклосерина, ропинирола, капецитабина и 5-фторурацила. Всего в рамках апробации разработанных методик проведено 7 клинических исследований в сотрудничестве с российскими и европейскими фармацевтическими компаниями.

Оценка достоверности результатов исследований выявила, что:

надёжность полученных экспериментальных данных подтверждается фактом их соответствия всем валидационным критериям, установленным на международном уровне Европейским Медицинским Агентством (EMA) и

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

Личный вклад соискателя состоит в:


непосредственном участии в постановке и уточнении целей и задач исследования, сборе и анализе имеющихся литературных данных по теме работы, непосредственном участии в проведении всех экспериментов, разработке новых оригинальных методик анализа биологических жидкостей для определения лекарственных средств, сборе, анализе и интерпретации экспериментальных данных, в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по материалам выполненной диссертационной работы, участии в конференциях различного уровня.

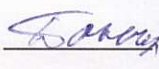
Диссертация охватывает все аспекты поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивостью полученных экспериментальных результатов, соответствием полученных данных поставленным целям.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Ярошенко Д.В. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена важная аналитическая задача – установление влияния матричных эффектов на результаты хромато-масс-спектрометрического определения лекарственных препаратов цисплатина, силденафила, циклосерина, ропинирола, капецитабина и 5-фторурацила в плазме крови и обнаружение путей его устранения, что позволило разработать высокоэффективные и воспроизводимые ВЭЖХ-МС методики определения фармацевтических средств и внедрить в практику клинических анализов новые методические аналитические подходы при пробоподготовке образцов со сложной матрицей. Диссертация соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, на основании чего диссертационный совет принял решение присудить

Д.В.Ярошенко ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 15 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: 16 за, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного  Москвин Леонид Николаевич
совета Д 212.232.37

Ученый секретарь  Панчук Виталий Владимирович
диссертационного совета Д 212.232.37

16 октября 2014 г.