

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ФГБУ НИИЦ ФМБА России

П.Г. Рожков

«19» *сентября* 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы **Мельник Елизаветы Валерьевны «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС»**, представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАУО ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

Острые отравления веществами растительного происхождения не теряют своей актуальности как для медицины в целом, так и для клинической токсикологии, в частности. Несмотря на широкое распространения растений рода Чемерица (*Veratrum*) на территории Российской Федерации, проблема отравления ими, особенно аналитический аспект их лабораторной диагностики, остается недостаточно изученной. В научной литературе имеется разрозненная информация о частоте встречаемости таких случаев в клинической практике, что не позволяет объективно оценивать состояние данного вопроса.

В нашей стране употребление алкалоидов чемерицы происходит в основном в виде лекарственного препарата «Чемеричная вода», получаемого на основе чемерицы Лобеля и повсеместно доступного в аптечных

организациях. Также встречаются случаи домашнего приготовления отваров из частей растений. Ситуация дополнительно осложняется положениями народной медицины о пользе перорального приема алкалоидов чемерицы для лечения зависимости от алкоголя. Вследствие того, что статистика злоупотребления алкоголем в Российской Федерации не снижается, взаимосвязано проблема отравлений алкалоидами чемерицы не теряет своего значения.

В отличие от мирового стандарта лабораторной диагностики отравлений в виде инструментального подтверждения наличия в биологических образцах токсикантов, постановка диагноза отравления алкалоидами чемерицы в России осуществляется на основании анамнестических данных и клинической картины. Такой подход не всегда может быть достоверно осуществим на практике, что приводит к занижению статистики общего числа отравлений и осложняет оказание своевременной специализированной медицинской помощи. Алкалоиды чемерицы обладают высокой биологической активностью и преимущественно поражают сердечно-сосудистую систему, что учитывается в подборе соответствующей терапии.

Таким образом, недостаточная изученность проблемы отравлений алкалоидами чемерицы и отсутствие инструментальной лабораторной диагностики таких отравлений является на сегодняшний день актуальной задачей медицины и фармации. Учитывая важность решения данной проблемы, диссертационная работа Мельник Е.В. представляет бесспорный научный и практический интерес.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме «Совершенствование

образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (номер государственной регистрации 01.2.011.68237).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе впервые разработана высокочувствительная и селективная методика качественного определения основных алкалоидов чемерицы Лобеля (иервин, протовератрин А и протовератрин В) в плазме крови и моче человека, а также в лекарственном препарате «Чемеричная вода» методом ВЭЖХ-МС/МС. Для целей контроля качества данного препарата предложена валидированная методика определения иервина более доступным методом ВЭЖХ-ДАД. Автором разработана простая и быстрая процедура пробоподготовки плазмы крови и мочи, проведена валидация методики количественного определения иервина и протовератрина А в данных биологических объектах методом ВЭЖХ-МС/МС.

Впервые представлен статистический анализ отравлений алкалоидами чемерицы на территории Российской Федерации, а также инструментально подтверждены случаи острого отравления лекарственным препаратом «Чемеричная вода». С помощью валидированной методики диссертантом описана динамика изменения концентраций алкалоидов в плазме крови и моче в процессе проводимого лечения. Кроме того, установлены концентрации иервина и протовератрина А в плазме крови крыс при моделировании острого отравления препаратом «Чемеричная вода».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Мельник Е.В. представляет несомненную научно-практическую ценность, прежде всего, в работе врачей клинко-лабораторной диагностики и химиков-экспертов, осуществляющих химико-токсикологическую диагностику острых отравлений алкалоидами чемерицы, а также в клинической практике врачей-токсикологов. Впервые описанный профиль элиминации алкалоидов чемерицы из организма человека позволил

оценить временной интервал, в течение которого возможна идентификация аналитов в биологических средах пострадавших, а также эффективность проводимого лечения. Значимость полученных результатов была подтверждена их публикацией в ведущем международном профильном издании по аналитической токсикологии (квартиль Q1).

Разработанная методика определения иервина, протOVERATРИНА А и протOVERATРИНА В в плазме крови и моче методом ВЭЖХ-МС/МС внедрена в работу ведущих химико-токсикологических лабораторий г. Москвы: отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», а также Референс-центра по мониторингу потребления ПАВ (филиал) ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». Помимо этого, результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, разработка аналитических методик, их валидация и апробация на объектах исследования, а также обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора являлся определяющим и заключался в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

Разработанную диссертантом методику определения основных алкалоидов чемерицы Лобеля методом ВЭЖХ-МС/МС в биологических

объектах пациентов, поступивших в ЛПУ с острым отравлением химической этиологии, следует внедрить в химико-токсикологические лаборатории, а также бюро судебно-медицинской экспертизы Российской Федерации, которые имеют требуемое высокотехнологичное оборудование. В случае наличия в лаборатории аналитического оборудования с необходимой чувствительностью, но отличной от описанной в диссертационной работе компании-производителя, рекомендуется провести оптимизацию параметров методики для конкретной модели оборудования.

Валидированную биоаналитическую методику следует использовать для проведения инструментальной лабораторной диагностики отравления алкалоидами чемерицы, на основании результатов которой врачи-токсикологи могут осуществлять дифференциальную диагностику данного состояния и назначать своевременное патогенетическое лечение.

Публикации по теме исследования

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ, из них 2 статьи в научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts).

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в классическом научном стиле. Состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и апробации их на реальных биологических образцах, заключение в виде выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста, содержит 24 рисунка и 25 таблиц. Библиографический список включает 101 источник, в том числе 78 зарубежных.

Во введении приводится обоснование актуальности темы исследования, указывается цель и задачи диссертационной работы, определяется научная новизна диссертации, ее теоретическая и практическая значимость, достоверность научных положений и выводов, описывается личный вклад автора, представляется информация об апробации результатов исследования на конференциях и их изложении в научной печати.

Первая глава представляет собой обзор литературы, включающий ботаническую характеристику чемерицы Лобеля, различия в химическом составе между различными видами чемерицы, а также клиническую картину отравлений алкалоидами чемерицы и сравнительную характеристику методик обнаружения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственном сырье.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, в том числе исследуемые образцы, на которых была проведена апробация разработанных аналитических методик.

Результаты исследования нашли свое отражение **в третьей главе**, где приводятся полученные данные по статистическому анализу острых отравлений алкалоидами чемерицы в России, исследованию качественного и количественного состава препарата «Чемеричная вода», разработке и валидации методики определения иервина методом ВЭЖХ-ДАД, а также разработке и валидации методики количественного определения иервина и протовератрина А в биологических объектах (плазма крови, моча) методом ВЭЖХ-МС/МС.

Четвертая глава логически вытекает из третьей и посвящена апробации биоаналитической методики идентификации иервина, протовератринов А и В на образцах, полученных от пострадавших в результате отравления алкалоидами чемерицы и отобранных в процессе проводимого лечения.

Выводы и практические рекомендации отражают полученные результаты и основываются на них.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В процессе ознакомления с работой возникло несколько вопросов и замечаний:

1. Проводился ли мониторинг других алкалоидов чемерицы (помимо иервина, протовератринов А и В) в биологических образцах пациентов?
2. Применима ли валидированная методика определения алкалоидов чемерицы для задач судебно-химического анализа?
3. Приведено небольшое количество ссылок на отечественные работы.

Указанные вопросы и замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Мельник Елизаветы Валерьевны.

Заключение

Таким образом, диссертация Мельник Елизаветы Валерьевны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований с использованием современных инструментальных методов анализа содержится решение актуальной научно-практической задачи по лабораторной диагностике отравлений алкалоидами чемерицы Лобеля (иервин, протовератрин А, протовератрин В) путем их идентификации в биологических образцах пациентов. Диссертационное исследование имеет большое значение при проведении химико-токсикологической диагностики отравлений алкалоидами чемерицы, в том числе отравлений лекарственным препаратом «Чемеричная вода», и постановке правильного диагноза с последующим оказанием специализированной медицинской помощи.


По актуальности, достоверности полученных результатов, теоретической, практической и социальной значимости, диссертационная работа на тему «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в

биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС» соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мельник Елизавета Валерьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Мельник Елизаветы Валерьевны заслушан и утвержден на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 3 от «13» мая 2021 г.).

Отзыв подготовили:

Руководитель отдела развития федерального банка по острой химической патологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства», к.м.н. (14.00.20 – Токсикология; 14.00.37 – Анестезиология, реаниматология)

 Остапенко Юрий Николаевич

Заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства», к.фарм.н. (15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

 Фетисова Анна Ивановна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства»

129090, г. Москва, Сухаревская пл., д.3, стр. 7, тел. 8 (495) 628-16-87, e-mail: rtiac@mail.ru

Подписи Остапенко Ю.Н. и Фетисовой А.И. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ НПТЦ ФМБА России, к.б.н.

«19» мая 2021 г.



Гасимова Зульфира Мазгутовна