

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук,
Зибаревой Ларисы Николаевны на диссертационную работу
Кривошекова Сергея Владимировича на тему
«Определение гексафторида серы в крови методом хромато-масс-спектрометрии»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.02 - Аналитическая химия

Актуальность исследования

В мировой клинической практике использование искусственного контрастирования при ультразвуковом исследовании стало обязательным условием исследований больных практически любого клинического профиля при постоянном совершенствовании и разработке новых эхоконтрастных препаратов. Многочисленные данные об эффективности контрастного усиления в выявлении и дифференциальной диагностике патологических образований в органах обосновывают целесообразность исследований по разработке, совершенствованию методик определения содержания современных ультразвуковых контрастных препаратов в биологических многокомпонентных смесях. Ультразвуковое исследование с контрастным препаратом на основе гексафторида серы имеет широкие показания в современной клинической медицине. Анализ имеющихся методик определения гексафторида серы показал, что в настоящее время отсутствует экспрессная, эффективная и не трудоемкая методика его определения в биологических многокомпонентных смесях (крови). Данные фармакологических исследований, подтверждающие эффективность и безопасность лекарственного средства, в том числе и данные по изучению фармакокинетики, необходимы для государственной регистрации препарата.

Диссертационная работа Кривошекова Сергея Владимировича в этом плане является актуальной поскольку посвящена разработке высокочувствительной и селективной методики определения контрастного препарата - гексафторида серы методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в образцах со сложной биологической матрицей (кровь).

Научная новизна определяется тем, что впервые:

- установлены закономерности влияния режима сканирования и температуры источника ионов масс-спектрометрического детектора на аналитический сигнал гексафторида серы;
- изучена возможность применения гептана в качестве экстрагента гексафторида серы из образцов цельной крови, определены основные параметры экстракции;

- разработан алгоритм пробоподготовки образцов цельной крови для газохроматографического определения гексафторида серы;
- разработана методика определения гексафторида серы в крови с помощью газовой хроматографии и впервые определены ее метрологические характеристики;
- определены фармакокинетические параметры нового УЗИ-контрастного препарата с использованием разработанной методики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретически обоснована необходимость разработки экспрессной, эффективной и не трудоемкой методики определения гексафторида серы в крови.

Практическая значимость работы заключается в разработке экспрессной хроматографической методики количественного определения гексафторида серы в крови. Определены метрологические характеристики, которые соответствуют требованиям, предъявляемым к биоаналитическим методикам. Проведена метрологическая экспертиза методики количественного определения гексафторида серы ФГБУЗ ГЦГ и Э ФМБА России и рекомендована к аттестации.

Методика внедрена в практику работы НИИ ФиРМ им. Гольдберга и Центра внедрения технологий СибГМУ для изучения фармакокинетических параметров лекарственных средств на основе ГС.

Диссертационная работа Кривошекова С.В. изложена на 118 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц и 29 рисунков; состоит из введения, пяти глав, заключения и выводов, списка использованных литературных источников, включающего 109 наименований, 2 приложений. Результаты исследований опубликованы в 7 работах, включая 4 статьи, патент РФ, и апробированы на международной и всероссийской научно-практической конференциях.

В **литературном обзоре** автором представлен обзор литературы по физико-химическим свойствам, нормативам содержания и областям применения гексафторида серы, методам его количественного определения в различных объектах, пробоподготовки образцов крови и особенностям газохроматографического анализа. Приведены современные тенденции пробоподготовки образцов со сложной матрицей. На основании проведенного литературного обзора сформулированы цели и задачи исследования.

Во **второй главе** автор приводит описание методик проведения эксперимента, характеристик реактивов и аппаратуры, способа приготовления раствора гексафторида серы, изучения его стабильности.

Третья глава посвящена изучению хроматографического поведения гексафторида серы и параметров его детектирования. Обоснован выбор внутреннего стандарта.

Приведены результаты определения рабочих условий экстракции гексафторида серы из образцов крови и изучения стабильности рабочих градуировочных и экспериментальных образцов. Оценено влияние матричного эффекта на получаемый результат в разработанных условиях проведения анализа.

В **четвертой главе** представлены метрологические характеристики хромато-масс-спектрометрической методики определения гексафторида серы в крови. Приведены результаты определения предела обнаружения (3,6 ppb) и предела количественного определения (7,3 ppb), а также значения показателей повторяемости ($\leq 12\%$), внутрिलाбораторной прецизионности ($\leq 14\%$), правильности ($\leq 9\%$) и точности ($\leq 29\%$) в диапазоне определяемых содержаний 0,06 – 15 мкмоль/дм³.

В **пятой главе** представлены результаты апробации методики определения гексафторида серы в крови экспериментальных животных при изучении фармакокинетики лекарственного средства на основе гексафторида серы, определен полупериод элиминации у кроликов и крыс, а также установлено отсутствие эффекта кумуляции ГС в организме.

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов не вызывает сомнений, так как основаны на многочисленных экспериментальных данных с использованием современных методов количественного анализа компонентов сложных смесей. В процессе разработки методики хромато-масс-спектрометрического определения гексафторида серы в образцах крови установлены метрологические характеристики, удовлетворяющие требованиям, предъявляемым к биоаналитическим методикам. Кроме того, проведена апробация методики в эксперименте на животных. Доказана пригодность разработанной методики для использования в клинической практике.

Таким образом, поставленная цель работы достигнута, а полученные диссертантом результаты характеризуются существенной новизной и практической значимостью.

Автореферат объективно и полно отражает основное содержание диссертации.

Высоко оценивая работу, считаю нужным обратить внимание на следующие замечания по оформлению и содержанию работы:

1. Изучение стабильности насыщенного раствора гексафторида серы (2.2.2 С. 43), считаю нужным включить в 3 главу, тем более что в разделе 3.4.1. проведено изучение стабильности градуировочных растворов гексафторида серы.

2. В работе встречаются не совсем корректные формулировки - «методика расширяет арсенал методов», «время вортексирования» и др.

3. Имеется ряд замечаний по оформлению диссертации:

- к некоторым таблицам нет примечаний с пояснением обозначений (табл. 9, С.45; табл. 21, С. 68). Небрежно оформлены таблицы 4 в автореферате и 16 в диссертации.
- в ряде случаев ссылки приводятся не при первом упоминании работы авторов, кроме того, ссылки приводятся не единообразно – жирным, обычным шрифтом; имеются другие опечатки.

Отмеченные недостатки не влияют на общую высокую оценку работы.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Кривошекова Сергея Владимировича «Определение гексафторида серы в крови методом хромато-масс-спектрометрии» по своей актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов является законченной научно-квалификационной работой, выполнена на высоком научном уровне, полностью соответствует критериям, установленным в п. 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней” утвержденным Постановлением Правительства РФ No 842 от 24 сентября 2013 г, а ее автор, заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 - Аналитическая химия.

«30» ноября 2018 г.



Л.Н.Зибарева

Официальный оппонент:

Зибарева Лариса Николаевна

Доктор химических наук

(02.00.10 – Биоорганическая химия)

старший научный сотрудник

лаборатории физиологии и биотехнологии растений

Сибирского ботанического сада

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

Тел.: 8-960-971-72-45

E-mail: zibareva.lara@yandex.ru



ь ТГУ

А. САЗОНОВА