

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кривошекова Сергея Владимировича
«Определение гексафторида серы в крови методом хромато-масс-
спектрометрии», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Активное развитие фармацевтической промышленности и фармакологии диктует необходимость создания новых высокочувствительных и селективных методик определения лекарственных средств и объектов медицинской диагностики в различных матрицах, в том числе самых сложных – биологических. К таким методикам предъявляются как самые простые требования: доступность, экономичность, экспрессность, так и более серьезные современные требования: валидация и оценка важнейших метрологических характеристик, а также чувствительность, достаточная для оценки фармакокинетики вещества на разных дозах препарата. Фармакокинетика, аналитическая часть которой не обходится без применения современных физико-химических методов, позволяет судить о всасывании, распределении и выведении вещества из организма и обосновать выбор терапевтической дозы и способа применения.

Цель и задачи, сформулированные в автореферате, **актуальны и научно значимы**, особенно в условиях развития физико-химических методов определения соединений в различных биологических средах. Существующие устаревшие методы и методики заменяют современными высокоэффективными. Несмотря на удорожание, такая замена оправдана, так как расширяет диапазон применения методик и их соответствие современным международным требованиям.

Автором разработана новая методика количественного определения гексафторида серы в плазме крови человека методом ГХ/МС, не требующая дорогостоящих реактивов и позволяющая быстро получать результаты с

требуемой точностью и прецизионностью, что очень важно для **практического применения** в медицинских целях.

Результаты и выводы, полученные диссертантом, **обоснованы и достоверны**, так как опираются на результаты анализа большого статистического материала и согласуются с данными литературы.

Достаточно сложный в аппаратном оформлении и активно развивающийся метод газовой хроматографии/масс-спектрометрии потребовал от диссертанта особенных знаний принципов метода, тонкостей эксплуатации оборудования и пробоподготовки анализируемых образцов. Следует отметить внедрение разработанной и валидированной методики в практику работы НИИФиРМ им. Гольдберга и Центра внедрения технологий СибГМУ.

Автореферат написан четко и позволяет получить полное представление о диссертационной работе в целом. Однако в ходе его изучения возникли некоторые вопросы и замечания.

1. Чем объясняется влияние матричного эффекта на снижение эффективности извлечения гексафторида серы из образца крови экстракционным способом по сравнению с термическим в 1,6 раза?

2. Проводился ли в исследовании расчет матричного эффекта? На основании чего выбраны указанные в работе реактивы, предположительно нивелирующие матричный эффект?

3. На стр. 17 автореферата автор пишет, что показатель точности методики не превышает 30 %, а показатели повторяемости и внутрилабораторной прецизионности 12 и 14 % соответственно. По-видимому, речь идет об относительном стандартном отклонении при расчете перечисленных параметров. Иначе с такими показателями разработанная методика не представляет никакой ценности.

4. Нельзя судить о кумуляции вещества в организме после многократного введения только по одному рассчитанному показателю средней концентрации (C_{cp}). Необходим расчет и других показателей, таких как площадь под фармакокинетической кривой (AUC), отражающей общую

системную экспозицию вещества, среднее время удержания в крови (MRT), константа элиминации (K_{el}) и др.

Несмотря на приведенные замечания, выполненная работа является законченным научным исследованием, по научному уровню, объему и значимости научных результатов отвечающая требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, **Кривошеков Сергей Владимирович**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Леонов Клим Андреевич

Руководитель группы хромато-масс-спектрометрии

Лаборатории аналитической химии

Отдела фармацевтических разработок

ООО «Инновационные фармакологические разработки»

кандидат химических наук

(02.00.02 – Аналитическая химия)

К.А. Леонов

10.12.2018

ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»)

634021, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых 79/4

Тел.: 8 (3822) 24-87-13, +79138450285

e-mail: leonov_k90@mail.ru

Подпись К.А. Леонова заверяю:
генеральный директор ООО «Ифар»
д.м.н., профессор



В.А. Хазанов