

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора Васюк Світлани Олександровни на дисертацію Томаровської Людмили Юріївни на тему «Хіміко-токсикологічний аналіз атомоксетину», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. За даними ВООЗ на депресію страждає близько 300 млн. людей по всьому світі і до 15% депресій закінчуються самогубством. В Україні депресія є найбільш пошиrenoю проблемою серед усіх психічних розладів. Пандемія COVID-19 поглибила цю проблему, оскільки за статистикою у кожного п'ятого пацієнта, який перехворів на COVID-19, протягом щонайменше 3 місяців спостерігаються ознаки тривоги, депресії або безсоння. Для лікування таких розладів широко застосовуються антидепресанти, у тому числі і атомоксетин, який є відносно новим препаратом на фармацевтичному ринку України. У літературних джерелах описані випадки передозувань і отруєнь атомоксетином, проте відомості щодо його хіміко-токсикологічного дослідження недостатні. Тому створення методів хіміко-токсикологічного аналізу атомоксетину в біологічних об'єктах, придатних для використання в практиці судово-токсикологічних досліджень та в клінічній токсикології є актуальним і своєчасними.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Хіміко-токсикологічний аналіз біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000958).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, обґрунтовані належною кількістю експерименту та використанням

об'єктивних і сучасних хімічних і фізико-хімічних методів. Коректність запропонованих методик підтверджена валідаційними характеристиками згідно вимог ДФУ.

Дисертант при виконанні та написанні дисертаційної роботи дотримувався принципів академічної добродетелі.

Наукова новизна дисертаційних досліджень. Автором науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано хіміко-токсикологічний аналіз атомоксетину.

Дисертантом вперше досліджена взаємодія атомоксетину з хромогенними реактивами за присутності інших антидепресантів та встановлені параметри хроматографічної рухливості атомоксетину в ТШХ-системах, які застосовуються в судово- медичній експертізі.

Томаровською Л. Ю. розроблені методики кількісного визначення атомоксетину в біологічному матеріалі методами УФ-спектрофотометрії, екстракційної спектрофотометрії у видимій області спектра з двома барвниками, методами ВЕРХ-УФД та ГХ-ПД.

Вперше встановлено ступінь ізолювання атомоксетину з біологічного матеріалу загальноприйнятими методами та спеціальним методом з використанням хлороформу з наступною екстракційною очисткою в системі *n*-гексан-ацетонітрил.

Дисертантом розроблено методику виявлення атомоксетину в сечі людини за його метаболітами та встановлено природу основного та мінорного метаболітів методом мас-спектрометрії.

Новизна досліджень підтверджена 1 патентом України на корисну модель.

Практичне значення результатів дослідження. За проведеними автором дослідженнями, розроблені методики виявлення та кількісного визначення атомоксетину методами ТШХ, УФ-спектрофотометрії та екстракційної спектрофотометрії у видимій області спектра, ВЕРХ-УФД, ГХ-МС, ГХ-ПД в біологічному матеріалі та біологічних рідинах, що можуть бути

використані при судово-токсикологічних дослідженнях. Запропоновані методики можуть бути застосовані у практиці відділень судово-медичної токсикології обласних бюро судово-медичної експертизи, а також токсикологічних лабораторій лікарень для аналітичної діагностики гострих та хронічних отруєнь атомоксетином. Розроблені методики хіміко-токсикологічного аналізу атомоксетину впроваджено до практичної діяльності обласних бюро судово-медичної експертизи України (Харківського, Житомирського, Херсонського, Дніпропетровського) і науково-педагогічного процесу кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Експериментальні дослідження достатньо добре висвітлені: за матеріалами дисертації опублікована 21 наукова праця, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях, в тому числі 1 стаття, що індексується в наукометричній базі Scopus, 1 патент України на корисну модель, а також 12 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

Опубліковані результати дослідження достатньо повно відображають зміст дисертації.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота складається із анотацій, вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Загальний обсяг дисертації 258 сторінок. Перелік використаної літератури включає 202 джерела.

В огляді літератури наведено аналіз наукових даних щодо поширеності депресивних розладів, для лікування яких застосовують атомоксетин, розглянуто причини отруєнь даним препаратом. Систематизовано дані з фізико-хімічних властивостей, біоаналітичних методик визначення атомоксетину та розглянуто його метаболізм в організмі людини.

Другий розділ присвячений розробці методик виявлення атомоксетину.

Запропоновані рухомі фази, з рекомендованих TIAFT, та хромогенні реагенти, які дозволяють виявляти та ідентифікувати атомоксетин за присутності інших антидепресантів. Розроблені методики ідентифікації атомоксетину методами УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням.

У третьому розділі наведено методики кількісного визначення атомоксетину методами УФ-спектрофотометрії, екстракційної спектрофотометрії, ВЕРХ з УФ-детектуванням та ГХ з полум'яно-іонізаційним детектуванням. Проведено валідаційну оцінку розроблених методик і підтверджено її придатність для використання в судово-токсикологічних дослідженнях.

У четвертому розділі описано екстракцію атомоксетину органічними розчинниками в залежності від pH середовища. Досліджено вплив електролітів на процес екстрагування. Показано, що найбільш оптимальним екстрагентом атомоксетину є хлороформ при pH = 12 за присутності амоній сульфату або натрій хлориду.

П'ятий розділ присвячений ізоляції атомоксетину з біологічного матеріалу. Показано, що класичні методи ізоляції є малоекективними, і запропоновано проводити ізоляцію з використанням хлороформу з наступною екстракційною очисткою в системі *n*-гексан-ацетонітрил. Проведено дослідження розподілу атомоксетину в органах отруєних тварин та умов зберігаємості в біологічному матеріалі, що піддався гнилісним змінам.

У шостому розділі досліджено продукти біотрансформації атомоксетину методами ТШХ і мас-спектрометрії та запропоновані методики, які дозволяють ідентифікувати основний та мінорний метаболіти в сечі.

У сьомому розділі наведено алгоритм проведення хіміко-токсикологічного дослідження біологічних об'єктів на вміст атомоксетину, який рекомендовано використовувати для проведення судово-

токсикологічної та наркологічної експертизи.

Робота Томаровської Л. Ю. добре ілюстрована, одержані результати статистично оброблені згідно вимог ДФУ. Висновки автора ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Дисертаційна робота Томаровської Л. Ю. є завершеним науково обґрунтованим дослідженням, яке позбавлене принципових недоліків. Разом з тим, при рецензуванні виникли зауваження:

1. Недоцільно було наводити теоретичні основи процесу екстракції (розділ 4).
2. Автор не завжди дотримується правила значущих цифр (табл. 2.5, 3.11, 5.1, 5.5).

3. Застосовані автором пластини «Silufol» доволі давно не випускаються. Чи дані пластини відповідали вимогам статті «ТШХ пластинка із шаром силікагелю» щодо хроматографічної розділювальної здатності?

Наведені зауваження не знижують цінність дисертації, яка ґрунтуються на великому експериментальному матеріалі і написана грамотною науковою мовою.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення атомоксетину можуть бути адаптовані для його визначення в лікарських формах. Планування, логіка і тактика експерименту можуть бути з успіхом застосовані при хіміко-токсикологічному аналізу інших речовин.

Результати дослідження слід продовжувати впроваджувати у науково-педагогічний процес при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін для студентів вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю.

Висновок про відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». На основі вищевикладеного можна

зробити висновок, що дисертаційна робота Томаровської Людмили Юріївни на тему «Хіміко-токсикологічний аналіз атомоксетину» є завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка розв'язує конкретне наукове завдання фармації, і за обсягом виконаних досліджень, своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, повнотою викладення в опублікованих працях повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., зі змінами, а її автор, **Томаровська Людмила Юріївна**, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри аналітичної хімії
Запорізького державного медичного
університету, доктор
фармацевтичних наук, професор



Відсмоктучий підпис

ПІДТВЕРДЖУЮ	20	р. Підпис
Зам. відділу кадрів Запорізького державного медичного університету		

Дудукалова Г. М.

С. О. Васюк