

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации работы Беризовской Елены Игоревны «Разработка унифицированного способа установления подлинности лекарственных средств пептидной и белковой природы методом масс-спектрометрии высокого разрешения», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Диссертационное исследование Е.И. Беризовской посвящено одной из актуальных в настоящее время проблем – контролю качества лекарственных средств пептидной и белковой природы. Сейчас методы масс-спектрометрии являются одними из наиболее информативных для изучения этих соединений.

Целью диссертационной работы Беризовской Е.И. являлась разработка унифицированного метода установления подлинности лекарственных средств пептидной и белковой природы.

Следует отметить, что в работе применяли различные современные методы анализа, что позволило получить достаточное количество экспериментальных данных, достоверность и надежность которых не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

1. Автором разработан унифицированный способ установления подлинности лекарственных средств пептидной и белковой природы, предусматривающий:

– использование спектрофотометрического метода для проведения предварительной экспресс-индикации наличия соединений пептидной и белковой структуры в лекарственных средствах;

– использование метода масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением для установления моноизотопной молекулярной массы действующих веществ лекарственных средств;

– использование химических (восстановление дисульфидных связей, модификация сульфгидрильных групп), биохимических (ферментативное расщепление с применением набора специфических протеаз) и инструментальных методов (ВЭЖХ, тандемная масс-спектрометрия на основе двух стратегий установления аминокислотной последовательности) для установления аминокислотной последовательности действующих веществ лекарственных средств.

2. Предложен новый способ пробоподготовки лекарственных средств для идентификации аминокислотной последовательности методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием пяти протеаз (Asp-N, Arg-C, Glu-C, Lys-C, трипсин) и их комбинаций (Glu-C и трипсин, Asp-N и трипсин), позволяющий увеличить количество специфических пептидов в среднем в 2,7 раза при использовании предложенного набора протеаз и их комбинаций по сравнению с принятой методикой трипсинолиза.

3. В результате проведенных исследований диссертантом установлено, что вспомогательные компоненты готовых форм лекарственных средств способны замедлять процессы ферментативного расщепления действующих веществ лекарственных средств пептидной и белковой природы. В связи с этим, для увеличения полноты ферментативного расщепления готовых форм

лекарственных средств пептидной и белковой природы автором предложено увеличение продолжительности реакции ферментативного расщепления с 2-4 до 6 ч с одновременным повышением температуры проведения реакции с 37 °С до 40-45 °С.

4. Проведена оптимизация параметров тандемного масс-спектрометрического детектирования с ионизацией электрораспылением при атмосферном давлении в режиме интеллектуального управления измерениями. Установлено, что при значениях энергии диссоциации (30 ± 15) %, диапазона детектируемых зарядовых состояний 2-6, времени накопления ионов в ловушке 100 мс, ширины изоляции масс 2 m/z, длительности динамического исключения 60 мс, количества ионов в орбитальной ионной ловушке 5×10^5 , диапазона сканирования детектируемых ионов 300-2000 m/z достигается 100 % степень идентификации аминокислотной последовательности действующих веществ лекарственных средств.

Показано, что выбранные условия применимы для масс-спектрометров разных типов. Данный факт свидетельствует о принципиальной возможности автоматизации процесса масс-спектрометрического анализа лекарственных средств пептидной и белковой природы, что особенно важно для разработки потоковой технологии проведения соответствующих анализов.

Несомненной является и практическая значимость исследования, которая подтверждается внедренными в работу аттестованными методиками идентификации.

Результаты исследований диссертанта отражены в 8 печатных работах и успешно апробированы на перечисленных конференциях.

Автореферат позволяет оценить важность полученных результатов и качество работы в целом.

Считаю, что диссертационная работа Беризровской Е.И. соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного 24 сентября 2013 г. Постановлением Правительства Российской Федерации № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Годовиков Иван Александрович
К.х.н., с.н.с. лаборатории
ядерного магнитного резонанса
ИНЭОС РАН

ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова»
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, Москва, В-334 ул. Вавилова, 28

Тел.: (499) 135-92-02

Email: pr0vider@ineos.ac.ru

 И.А. Годовиков



Подпись Годовиков И.А.
Удостовер.
Ученый секретарь ИНЭОС РАН
Либитов С.С. / Либитов
03.12.2015 г.