

გოცირიძე დავით¹, ბარამიძე ქეთევან²,
ჩიკვილაძე თამარ¹, ოთარაშვილი თამარ¹,
იორამაშვილი ჰილდა¹

**მატრიცის ეფექტი ნიტროფურანის
მეტაბოლიტების სითხური
ქრომატოგრაფიული მეთოდით
განსაზღვრის პროცესში**

თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური
ქიმიის დეპარტამენტი; "გლოპალტასტი"-ს
საგამოცდო ლაბორატორია²

მატრიცის ეფექტი არის ინტერფერენციის მოვლენა, რომელიც შეინიშნება ქრომატოგრაფიული მეთოდებით რთული მატრიცების ანალიზის დროს (1).

ეს არის ნიმუშში ქრომატოგრაფიული სიგნალის პირდაპირი ან არაპირდაპირი ცვლილება ან დამახინჯება გაუთვალისწინებელი ანალიტის ან ხელშემშლელი ნივთიერებების არსებობის გამო (2). მატრიცის ეფექტი შეინიშნება მაშინ, როდესაც მატრიცის კომპონენტები ურთიერთმოქმედებს ანალიტთან, ხელს უშლის მის აღმოჩენას და იწვევს მცდარ შედეგს.

მატრიცის ეფექტი შეიძლება გამოიწვიოს სხვადასხვა ფაქტორმა. კერძოდ, ნიმუშის შემადგენლობამ, მომზადებამ, ხელსაწყო პარამეტრებმა, მატრიცის კომპონენტების მიერ საანალიზო ნივთიერების იონების დათრგუნვამ ან, პირიქით, გაძლიერებამ, საკვლევი ნივთიერების სტრუქტურის მსგავსებამ მატრიცის კომპონენტებთან და სხვა. როგორც ზოგადად ანალიზური ქიმიის, ასევე, სხვადასხვა მატრიცაში ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერების განსაზღვრის დროს, სერიოზული პრობლემაა მატრიცის ეფექტი და წარმოადგენს აქტიური კვლევების თემა. მატრიცის ეფექტის დასაბუთებად გამოიყენება სხვადასხვა მიდგომა, მათ შორის, განზავების მეთოდი (3). მეთოდის ვალიდაციის დროს აუცილებელია მატრიცის ეფექტის განსაზღვრა და შემდგომ ანალიზებში ამ ეფექტის მნიშვნელობის გათვალისწინება.

ვალიდურ მეთოდში მატრიცის ეფექტი არ უნდა აჭარბებდეს 15%. ფარდობითი მატრიცის ეფექტი შეიძლება განისაზღვროს როგორც ვალიდაციის პროცესში, ასევე ცალკეული ექსპერიმენტის სახით (4).

აღნიშნულიდან გამომდინარე, აქტუალურად ჩაითვალა სხვადასხვა მატრიცაში ნიტროფურანის მეტაბოლიტების სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით განსაზღვრისთვის ვალიდაციის პროცესში ყველა საინტერესო მატრიცის ფაქტორის და მატრიცის ეფექტის განსაზღვრა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა მატრიცაში, კერძოდ, თევზში, ხორცში, კვერცხში და რძეში სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით ნიტროფურანის მეტაბოლიტების ანალიზისთვის ყველა საინტერესო მატრიცის ფაქტორის და მატრიცის ეფექტის განსაზღვრა.

კვლევა განხორციელდა ვალიდური სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით, საქართველოს მთავრობის N2023 წლის 5 ივნისის №212 დადგენილების მოთხოვნების შესაბამისად (5).

კვლევის მასალას წარმოადგენდა ფურაზოლიდონის, ფურალტადონის, ნიტროფურანტოინის და

ნიტროფურაზონის მეტაბოლიტების (AOZ, AMOZ, AHD და SEM) სტანდარტული ნიმუშები, თევზის, ხორცის, კვერცხის და რძის სუფთა მატრიცები და საკვლევი ნივთიერებების 1 მკგ/კგ ფორტიფიცირებული მატრიცები.

კვლევა განხორციელდა სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით, დიოდური დეტექტორის გამოყენებით 376 ნმ-ზე, საქართველოს მთავრობის N2023 წლის 5 ივნისის №212 დადგენილების მოთხოვნების შესაბამისად.

მატრიცის ფაქტორი და მატრიცის ეფექტი გამოითვლებოდა ფორმულებით:

$$\text{მატრიცის ეფექტი (MF)} = \frac{\text{მატრიცის შესაბამისი სტანდარტის პიკის ფართობი}}{\text{ფორტიფიცირებული მატრიცის პიკის ფართობი}} \times 100$$

$$\text{მატრიცის ეფექტი \%} = \frac{\text{სტანდარტის პიკის ფართობი} - \text{ფორტიფიცირებული მატრიცის პიკის ფართობი}}{\text{სტანდარტის პიკის ფართობი}}$$

რაოდენობრივი განსაზღვრა ტარდებოდა ჩვენს მიერ შემუშავებული ვალიდური მეთოდით (6.7.8.9.10).

ექსპერიმენტული ნაწილი:

ნიმუშის მომზადება:

ჩატარდა ნიმუშის ჰომოგენიზაცია და თითოეული ჰომოგენიზებული მატრიცის ფორტიფიცირება საკვლევი ნივთიერებით, 1 მკგ/კგ შემცველობით.

ჰომოგენიზებული ნიმუშის 5 გ მოთავსდა ცენტრიფუგის 50 მლ ჩამტეობის სინჯარაში, ჩაუტარდა მჟავა ჰიდროლიზი და დერივატიზაცია განზავებული ქლორწყალბადმჟავით. ნარევი ინკუბირდა 37°C-ზე 18 საათის განმავლობაში, შემდეგ მოხდა ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარით ნეიტრალიზაცია pH 7.0-7.5-მდე და ცენტრიფუგირება

5000 ბრ/წთ 10 წუთის განმავლობაში. სუპერნატანტი ექსტრაგირდა 15 მლ ეთილაცეტატით 1.0 გ ნატრიუმის თანაობით 3 წუთის განმავლობაში და კვლავ ცენტრიფუგირდა 5000 ბრ/წთ 10 წუთის განმავლობაში.

მიღებული სუპერნატანტი აქროლდა წყლის აბაზანაზე, 45°C-ზე მშრალი ნაშთის მიღებამდე, ნაშთი გაიხსნა 5 მლ ეთილაცეტატში, მოხდა მისი მყარფაზიანი გასუფთავება, ცენტრიფუგირება 5000 ბრ/წთ 10 წუთის განმავლობაში და სუპერნატანტის ქრომატოგრაფირება.

კვლევის შედეგები (მატრიცის ფაქტორის და მატრიცის ეფექტის მნიშვნელობები) წარმოდგენილია პირველ ცხრილში.

3. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Molecular_and_Atomic_Spectroscopy_\(Wenzel\)/6%3A_Atomic_Spectroscopy/6.4%3A_Other_Considerations/6.4B%3A_Accounting_for_Matrix_Effects](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Molecular_and_Atomic_Spectroscopy_(Wenzel)/6%3A_Atomic_Spectroscopy/6.4%3A_Other_Considerations/6.4B%3A_Accounting_for_Matrix_Effects), 2023;

4. <https://pharmadviser.ru/term/matrix-effect/>;

5. საქართველოს მთავრობის 2023 წლის 5 ივნისის 212 დადგენილება “ტექნიკური რეგლამენტის - სასურსათო დანიშნულების ცხოველებში ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების (სუბსტანციების) ნარჩენების ანალიზის მეთოდების განხორციელების, ნიმუშის არებისა და შედეგების ინტერპრეტაციის წესის დამტკიცების შესახებ”.

ცხრილი 1

მატრიცის ფაქტორის და მატრიცის ეფექტის მნიშვნელობები

მატრიცა	ფორტიფიკატი 10 მკგ/კგ	მატრიცის ფაქტორი	მატრიცის ეფექტი	RSD%
ხორცი	AOZ	1.02	13.07 ± 0.91	7.11 ± 0.96
	AMAZ	1.13	7.56 ± 0.82	9.23 ± 0.62
	AHD	1.05	6.25 ± 0.71	11.18 ± 0.80
	SEM	1.07	8.71 ± 0.45	5.28 ± 0.43
თევზი	AOZ	1.03	11.23 ± 0.08	5.18 ± 0.67
	AMAZ	1.11	6.34 ± 0.07	3.91 ± 0.11
	AHD	1.02	9.55 ± 0.60	7.29 ± 0.62
	SEM	1.08	7.58 ± 0.14	12.02 ± 0.77
კვერცხი	AOZ	1.02	12.37 ± 0.94	8.26 ± 0.81
	AMAZ	1.09	5.94 ± 0.70	6.78 ± 0.23
	AHD	1.05	8.65 ± 0.19	4.09 ± 0.36
	SEM	1.03	5.99 ± 0.26	10.29 ± 0.47
რძე	AOZ	1.04	12.41 ± 0.63	11.98 ± 0.51
	AMAZ	1.12	8.97 ± 0.62	7.84 ± 0.72
	AHD	1.02	7.51 ± 0.35	4.38 ± 0.91
	SEM	1.06	9.87 ± 0.11	8.64 ± 0.15

დასკვნა: მატრიცის ეფექტის გამოთვლილმა რაოდენობამ ყველა მატრიცისთვის არ გადააჭარბა 15%-ს და. ფარდობითი სტანდარტული გადახრა ყველა მატრიცისთვის - ≤ 20%-ზე, რაც მისაღებია ვალიდური მეთოდისთვის.

ლიტერატურა:

1. COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2021/808 of 22 March 2021 on the performance of analytical methods for residues of pharmacologically active substances used in food-producing animals and on the interpretation of results as well as on the methods to be used for sampling and repealing Decisions 2002/657/EC and 98/179/EC;

2. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4155/bio-2017-0214>, 2017;

6. Gotsiridze D., Baramidze K., Chikviladze T., Otashvili T., Ioramashvili H. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF ALIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF NITROFURAN RESIDUES IN FISH SAMPLES. TSMU COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS. VOL. 54 (2020): 42-45

7. Gotsiridze D., Baramidze K., Chikviladze T., Otashvili T., Ioramashvili H. Development and validation of liquid chromatographic method for the determination nitrofurans residues in honey. TSMU COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS. VOL. 55 (2021): 60-63

8. Davit Gotsiridze, Qetevan Baramidze, Tamar Chikviladze. DETERMINATION OF NITROFURAN METABOLITES IN MEAT BY LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH DDODE-ARRAY DETECTOR. INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE “Georgian Scientific Pharmacy: Past and Present” October 1-2, 2022, Tbilisi, Georgia, 58

9. Gotsiridze D., Topchiyeva Sh., Baramidze K., Tsikarishvili K., Chikviladze T. Determination of Nitrofurans Metabolites in Milk by Liquid Chromatography with Diode-Array Detector. Open Journal of Pathology & Toxicology Research. 1(3): October 2022. OJPTR.MS.ID.000511.

10. David Gotsiridze, Ramaz Gakhokidze, Ketevan Baramidze. Determination of Metabolites of Nitrofurans in Chicken Eggs by Liquid Chromatography with Diode-Array Detector. BULLETIN OF THE GEORGIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 17, no. 1, 2023

SUMMARY

Gotsiridze Davit¹, Baramidze Ketevan²,
Chikviladze Tamar¹, Otashvili Tamar¹,
Ioramashvili Hilda¹

MATRIX EFFECT IN THE PROCESS OF DETERMINATION OF NITROFURAN METABOLITES BY CHROMATOGRAPHIC METHOD

TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY¹;
GLOBALTEST™ EXAMINATION LABORATORY²

All interesting matrix factors and matrix effects for the determination of nitrofurans metabolites by the demand chromatographic method in various matrices, namely fish, meat, eggs and milk, have been calculated.

It has been established that the calculated amount of matrix effect for all matrices does not exceed 15% and the relative standard deviation for all matrices is $\leq 20\%$, which is acceptable for a validated method.

გუგუშვილი ლია, გასოიანი ნინო,
ბარამიძე ლევან, ჭულუხაძე ხვიჩა

თვითმკურნალობის პრაქტიკა საქართველოში და მასთან დაკავშირებული ამბულატორი საკითხები

თსუ, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის, მენეჯმენტის,
პოლიტიკისა და ეკონომიკის დეპარტამენტი

თვითმკურნალობა და მისი მაღალი გავრცელება წარმოადგენს გლობალური ჯანმრთელობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან გამოწვევას, რომლის მაჩვენებელი, მსოფლიოს მასშტაბით, მერყეობს 11.7%-დან 92%-მდე. აღნიშნული პრობლემა განსაკუთრებით აქტუალურია განვითარებადი ეკონომიკის ქვეყნებში, სადაც ჯანდაცვის სერვისებზე ხელმისაწვდომობა შეზღუდულია.^[1]

თვითმკურნალობა განისაზღვრება, როგორც მედიკამენტების შერჩევა და გამოყენება ინდივიდების (ან ინდივიდის ოჯახის წევრის) მიერ თვითღირსეულობის ან თვითღირსეულობის მდგომარეობების (დაავადებების) ან სიმპტომების სამკურნალოდ.^[2]

აღსანიშნავია რამდენიმე სარგებელი, რომელიც უკავშირდება გათვითცნობიერებულ თვითმკურნალობას, მათ შორისაა: მედიკამენტებზე ხელმისაწვდომობის გაზრდა, პაციენტის როლის ზრდა და ინფორმირებულობის ამაღლება საკუთარი ჯანმრთელობის პრობლემებზე. ასევე, კვლევებმა აჩვენა, რომ თვითმკურნალობას გააჩნია ჯანდაცვის სისტემის ფინანსური ტვირთის შემსუბუქების დიდი პოტენციალი. თუმცა, არაგაცნობიერებულმა თვითმკურნალობამ შესაძლოა გამოიწვიოს არასასურველი შედეგები, რომლებიც შემდეგ პოტენციურ რისკებს მოიცავს: არასწორი თვითღირსეულობა, სამედიცინო რჩევის დაგვიანება, იშვიათად, მაგრამ მაინც მძიმე გვერდითი რეაქციები, წამლების სახიფათო ურთიერთქმედება, გართულებები, რომლებიც დაკავშირებულია მედიკამენტის არასწორ მიღებასა და დოზირებასთან.^{[3][4,5]}

აღნიშნული პრობლემა აქტუალურია საქართველოშიც, სადაც თვითმკურნალობის პრაქტიკა საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან გამოწვევას წარმოადგენს. საერთაშორისო ფონდ „კურაციო“-ს მიერ განხორციელებულმა კვლევამ ცხადყო, რომ საქართველოს მოსახლეობა ნაკლებად მიმართავს ამბულატორიულ სამედიცინო დანებებულებებს და ჯანმრთელობის სხვადასხვა პრობლემების დროს არჩევანს თვითმკურნალობაზე აკეთებს. კვლევამ, ასევე, გამოკვეთა, რომ თანხის ჯიბიდან გადახდები წარმოადგენს ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ბარიერს სამედიცინო სერვისების გამოყენების თვალსაზრისით. პაციენტების მხრიდან მაღალი იყო მგრძნობელობა სერვისების ფასის ცვლილებაზე. აღსანიშნავია, რომ ამბულატორიული სერვისების ღირებულების 1 ლარით ზრდა, სერვისების მოხმარების 2%-იან შემცირებას იწვევს.^[6] ქვეყნის მასშტაბით დიდ გამოწვევას წარმოადგენს ფარმაცევტულ პროდუქტებზე დანახარჯები. საქართველოში ჯანდაცვის მთლიან დანახარჯებში მედიკამენტების ხარჯების წილი 38%-ს შეადგენს. ამ მაჩვენებლით ქვეყანა პირველ ადგილს იკავებს ევროპის რეგიონის ქვეყნებს შორის. დანახარჯების ძირითადი წილი, ამბულატორიულ მედიკამენტებზე, მოსახლეობის მიერ ჯიბიდან გადახდილი თანხებია (დიაგრამა 1).^{[7][8]}