

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего лабораторией судебно-химических и химико-токсикологических исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, Калёкина Романа Анатольевича по диссертации Сымбулатова Ирека Вадимовича на тему: «Разработка методик пробоподготовки и обнаружения производных пирролидинофенона в биологических жидкостях», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

В настоящее время актуальной проблемой судебно-химической экспертизы является необходимость разработки методического и материально-технического обеспечения экспертных исследований производных пирролидинофенона в биологических жидкостях.

Биологические жидкости (кровь и моча) являются многокомпонентными объектами анализа, близкие по структуре соединения и компоненты биологической матрицы способны маскировать присутствие целевых анализируемых веществ, таким образом влияя на достоверность результата исследования. Невысокий уровень концентрации производных пирролидинофенона в биологических жидкостях, необходимость концентрирования практически исключают возможность применения жидкость-жидкостной экстракции для проведения пробоподготовки. Подготовка проб с применением ферментативного гидролиза и твердофазной экстракцией позволяет добиться получения низких пределов обнаружения для нативных веществ и «маркерных» метаболитов (до 0,5 и 1,0 нг/мл для α -пирролидиновалерофенона и 3,4-метилендиоксипировалерона соответственно) при использовании малых объемов проб биологических жидкостей, однако достаточно сложная техника пробоподготовки и дорогостоящие расходные материалы препятствуют широкому использованию этого метода в рутинной практике.

Получению достоверных результатов при проведении скрининговых исследований методом тонкослойной хроматографии препятствуют низкие концентрации производных пирролидинофенона в биологических жидкостях, необходимость подготовки проб и отсутствие коммерческих стандартных образцов производных пирролидинофенона отечественного производства.

Для расширения перечня доступных в рутинной практике подходов к анализу производных пирролидинофенона также необходимы альтернативные варианты скринингового исследования с применением комплекса биохимических показателей.

Выбор оптимального способа пробоподготовки биологических жидкостей и совершенствование методических принципов предварительного

6 листов	Вх. №
" 17 "	09 2024 г.
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

исследования, в том числе с использованием биохимических профилей крови при исследовании производных пирролидинофенона являются важными научными задачами специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором диссертации проведена систематизация основных проблем в практике судебно-химической экспертизы производных пирролидинофенона.

Впервые предложены химические соединения, моделирующие физико-химические, структурные и биологические свойства производных пирролидинофенона.

Получен сорбент на основе производных акриловой кислоты для селективного изолирования производных пирролидинофенона и их маркерных метаболитов из плазмы крови и мочи.

Изучены физико-химические и структурные характеристики полимерных сорбентов на основе производных акриловой кислоты.

Впервые показано, что применение комплекса судебно-биохимических показателей трупной крови является дополнительным альтернативным способом определения производных пирролидинофенона на этапе скрининга в судебно-химической экспертизе.

На основе судебно-биохимических показателей получены математические модели летальных отравлений производными пирролидинофенона.

Степень достоверности научных положений определяется представительностью и достоверностью первичных аналитических данных; корректностью сбора информации; использованием современных физико-химических методов анализа и статистических методов исследования; репрезентативностью выборки; апробацией и подтвержденным внедрением результатов в практику. Обработки результатов исследований проведена методом статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, как и их достоверность, обусловлена использованием в работе современных адекватных методов исследования, существенным объемом экспериментальных данных, их непротиворечивостью с теоретическими положениями, тщательно выполненной статистической оценкой экспериментальных данных с применением программного обеспечения Statistica 10.0. Следует отметить, что диссертантом проведен большой объем экспериментальной работы.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в выборе и применении модельных химических соединений для использования в лабораторных исследованиях без юридических ограничений, которые распространяются на наркотические средства и психотропные вещества. Предложен вариант скринингового исследования на производные пирролидинофенона, основанный на использовании судебно-биохимических показателей крови.

По результатам исследования подготовлено информационное письмо «Получение сорбента на основе молекулярно импринтированного полимера для пробоподготовки при судебно-химических и химикотоксикологических исследованиях биологических жидкостей на производные пирролидинофенона», утвержденное ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России и рекомендованное к применению в практике судебно-химической экспертизы.

Предложены методики пробоподготовки биологических жидкостей с применением сорбента на основе производных акриловой кислоты. Данные методики апробированы и внедрены в практическую деятельность филиала №3 ФГКУ «111 Главного государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Минобороны России», Пермского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы, Пермского краевого клинического наркологического диспансера, а также в образовательную деятельность Пермской государственной фармацевтической академии, Курского государственного медицинского университета, Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Сынбулатовым И.В. создана компьютерная база данных «Судебно-биохимические профили крови для построения математических моделей отравлений производными пирролидинофенона», предложен алгоритм скрининга производных пирролидинофенона на основе комплекса судебно-биохимических показателей крови.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, общих выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 38 отечественных и 92 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 33 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, дана информация по структуре работы и ее соответствии паспорту специальности, приведены сведения о публикациях и апробации работы.

В главе 1 представлен обзор литературы по основным методам пробоподготовки и исследования производных пирролидинофенона в судебно-химической экспертизе. В качестве одного из подходов к пробоподготовке твердофазной экстракцией отмечено использование в качестве сорбентов молекулярно импринтированных полимеров.

Глава 2 включает в себя описание объектов и методов, используемых при проведении экспериментальных исследований.

В главе 3 обосновано использование лекарственного вещества фенилпиретама в качестве модельного химического соединения для производных пирролидинофенона.

В главе 4 изложены способ получения, структурные и функциональные характеристики молекулярно импринтированного сорбента на основе производных акриловой кислоты.

В главе 5 представлены результаты определения основных параметров методики пробоподготовки биологических жидкостей (крови, мочи) методом твердофазной экстракции с применением полученного молекулярно импринтированного сорбента при исследовании на производные пирролидинофенона.

В главе 6 обосновано применение комплекса судебно-биохимических показателей и представлены разработанные математические модели для скрининга летальных отравлений производными пирролидинофенона.

Выводы по диссертационному исследованию подкреплены убедительными и обоснованными результатами собственных исследований.

В приложении диссертации представлены копии свидетельства о государственной регистрации компьютерной базы данных, акты апробации, акты внедрения и другие документы, подтверждающие практическую значимость проведенного исследования.

По теме диссертации опубликованы 16 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 1 информационное письмо, утвержденное Российским центром судебно-медицинской экспертизы.

Результаты диссертационной работы используются в практической деятельности филиала №3 ФГКУ «111 Главного государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Минобороны России» (акт внедрения от 15.12.2020 г.), Пермского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы (акт апробации от 17.12.2020 г.), Пермского краевого клинического наркологического диспансера, а также в учебном процессе на кафедрах Пермской государственной фармацевтической академии (акт внедрения от 14.12.2020), Курском государственном медицинском университете (акт внедрения от 16.12.2020 г.), Южно-Уральском государственном медицинском университете (акт внедрения от 25.12.2020 г.).

Несмотря на общую положительную оценку по диссертационной работе Сынбулатова И.В. возникли некоторые вопросы и замечания.

Вопросы:

1. Достаточно ли применяемых в диссертации методов компьютерного моделирования для адекватного выбора аналогов свойств (модельных соединений) для наркотических средств группы производных пирролидинофенона?
2. Чем обусловлен выбор полиакриламидной матрицы и функциональных мономеров для получения молекулярно импринтированных полимеров?
3. Какие варианты обнаружения производных пирролидинофенона в биологических объектах предложены в диссертации? Каковы характеристики их чувствительности и селективности?
4. В п. 2.5 указано на стр. 37, что при хромато-масс-спектрометрическом анализе регистрировали ионные хроматограммы по трем характеристическим ионам девяти соединений. Почему по трем, а не как общепринято для получения достоверных результатов по 8-ми?
5. На стр. 38 указано что диапазоны содержания в модельных образцах для всех исследуемых веществ разные. На основании каких данных выбирался конкретный диапазон для того или иного вещества?

Замечания:

1. На стр. 37 текст начинается с цифры, лучше начинать со слова, что облегчает понимание.
2. В п. 2.7 указано что исследовалось 535 образцов трупной крови, следовало указать возраст, пол и т.д., биохимические показатели варьируются от индивида к индивиду в зависимости от этого. В п. 6.1 указано это в виде молодой, пожилой и т.п. По разным классификациям количество лет разнится, следовало бы точно указать.
3. На некоторых рисунках (например, №8 и №9) отсутствуют обозначения по осям ординат и абсцисс. Следовало бы указать для улучшения восприятия графической информации.
4. В таблице 13 указаны данные некоторые с одним знаком после запятой, некоторые с двумя. Необходимо было указать количество знаков после запятой, которые носят статистически значимый характер и привести к единообразию.
5. Таблица 24 съехала на другой лист и не использовано правило переноса страниц.
6. Список сокращений на стр. 118 не полный.
7. К сожалению, в работе присутствуют некоторые опечатки.

Однако, указанные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационной работы. Их следует расценивать, скорее, в качестве дискуссионных.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата Сынбулатова Ирека Вадимовича полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения и выводы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Сынбулатова Ирека Вадимовича на тему: «Разработка методик пробоподготовки и обнаружения производных пирролидинофенона в биологических жидкостях», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармации, в области фармацевтической химии, по разработке комплексного подхода к пробоподготовке и обнаружению наркотических средств группы производных пирролидинофенона в биологических жидкостях (крови, моче) для судебно-химической экспертизы.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Сынбулатова Ирека Вадимовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией судебно-химических и химико-токсикологических исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125284, г. Москва, ул. Поликарпова,
д.12/13, тел. (495)945-21-69,
(495)945-00-97,
e-mail: mail@rc-sme.ru
доктор фармацевтических наук,
14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия


Калёкин Роман Анатольевич

Подпись Калёкина Романа Анатольевича заверяю –
начальник ОК ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России
«07» сентября 2021 г.


Кухоль Татьяна Николаевна

Создан оцифрован

17.09.2021