

ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия», кандидата фармацевтических наук, доцента Люст Елены Николаевны по диссертации Сынбулатова 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 химико-токсикологическом анализе и судебно-химической экспертизе актуальной проблемой является разработка комплексного методического и материально-технического подхода к исследованию производных пирролидинофенона в биологических жидкостях.

Одной из аналитических процедур, влияющих на результаты исследования, является пробоподготовка образцов для выделения целевых веществ. Подготовка проб методом твердофазной экстракцией имеет наибольшую перспективность по сравнению с классическими методами изолирования, позволяет добиться получения низких пределов обнаружения для нативных веществ и «маркерных» метаболитов при использовании малых объемов проб биологических жидкостей. Однако применяющиеся в рутинной практике экспертных учреждений расходные материалы для выделения и концентрирования соединений не всегда отвечают требованию селективности и специфичности. Направление увеличения уровня селективности сорбентов по отношению к определяемым компонентам может быть одним из вариантов решений данной проблемы. Кроме того, определение производных пирролидинофенона является обязательным в рамках производства клинической лабораторной диагностики при медицинском освидетельствовании. Высокий уровень селективности пробоподготовки также способствуют увеличению чувствительность определений, например, выполненных методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, что несомненно влияет на достоверность идентификации токсикологически значимых веществ.

Одним из подходов к анализу производных пирролидинофенона в рутинной практике является скрининг с применением комплекса биохимических показателей, позволяющих определить групповую

№	4	Вкл. №	45
Л.М.СТОВ		09	09 2014
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации			

принадлежность токсикантов и проводить дальнейшее исследование более направленно.

В связи с вышеизложенным можно заключить, что диссертационная работа Сынбулатова И.В. направлена на решение актуальных задач современной фармацевтической химии в приложении к химико-токсикологическому анализу, связанных с выбором оптимального способа пробоподготовки и методов предварительного исследования биологических жидкостей при анализе на производные пирролидинофенона.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Сынбулатовым И.В. дано системное обоснование основных проблем в практике судебно-химической экспертизы производных пирролидинофенона.

В ходе исследования впервые предложены химические соединения, моделирующие физико-химические, структурные и биологические свойства производных пирролидинофенона. Путем расчета ряда оценочных функций экспериментально доказана пространственно-структурная аналогия фенилпиретама с производными пирролидинофенона.

Предложен метод синтеза полимерного сорбента на основе производных акриловой кислоты, селективный по отношению к производным пирролидинофенона и их маркерных метаболитов. Для полученного по предложенной методике полимерного сорбента установлены структурные и физико-химические характеристики. Доказана перспективность в отношении полимерного сорбента для изолирования производных пирролидинофенона из плазмы крови и мочи.

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. Обработка результатов экспериментов проведена методом статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации

выводы аргументированы и логически вытекают из результатов исследований.

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 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, аналогичных по свойствам наркотическим средствам и психотропным веществам, с целью использования в лабораторных исследованиях без юридических ограничений, которые распространяются на контролируемые соединения. 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 химико-токсикологических 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.

Автором диссертации 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 традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 129 отечественных и 38 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 59 рисунками.

Во введении обоснованы актуальность диссертационного исследования, научная новизна и практическая значимость работы, указаны цели, задачи работы и основные положения, выносимые на защиту, дана информация по структуре работы и ее соответствии паспорту специальности, приведены сведения о публикациях и апробации работы.

Глава 1 диссертации представляет собой обзор литературы по основным методам пробоподготовки и исследования производных пирролидинофенона в судебно-химической экспертизе. Из материалов, применяющихся в качестве сорбентов для твердофазной экстракции, отмечено использование молекулярно импринтированных полимеров.

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

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

В главе 4 изложены способ получения, изученные 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 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:

1. Каким образом и с учетом каких факторов выбран диапазон содержания отобранных для исследования веществ в модельных образцах и был ли он равным для проб мочи и крови?

2. Для получения молекулярно импринтированных сорбентов на основе производных акриловой кислоты изучался различный состав композиций. Каким образом были выбраны соотношения активных компонентов композиций? Является ли методика синтеза сорбентов № 1 с применением протонного растворителя авторской методикой или сведениями из литературных источников?

3. В практике экспертных учреждений для целей выделения и концентрирования токсикологически значимых веществ проводится

процедура твердофазной экстракции с применением картриджей со смешанной фазой с целью одновременного выделения из пробы веществ различного характера. Проводилось ли сравнительное изучение специфичности и селективности по отношению к производным пирролидинофенона разработанного полимерного сорбента на основе производных акриловой кислоты и сорбентов со смешанной фазой?

4. В рамках исследования может ли предложенный селективный сорбент вести к потере и не обнаружению других веществ, содержащихся в пробе одновременно с производными пирролидинофенона и также имеющих токсикологическую значимость?

5. С какой целью были проведены эксперименты с модельными образцами крови и мочи для концентрации фенилпиретама 20 и 50 нг/мл, если в ранее проведенных автором исследованиях с модельными растворами установлено, что наибольшая степень извлечения (около 80 %) обеспечивается в интервале концентраций фенилпиретама 100,0-6000,0 нг/мл?

6. Проводилась ли апробация методик пробоподготовки на реальных экспертных образцах биологических жидкостей, содержащих производные пирролидинофенона?

Однако, указанные замечания и вопросы, имеющиеся в работе некоторые опечатки, не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационной работы.

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:

Доцент кафедры токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, Полевая, д. 2
Телефон: + 7 (342) 233-55-01
E-mail: perm@pfa.ru
кандидат фармацевтических наук, доцент, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

 **Люст Елена Николаевна**

«18» августа 2021 г.

Подпись Люст Е. А.
заверяю Рубцова
начальник отдела кадров)



Сотзывом означен

09.09.2021

