



ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
- ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11  
ОКПО 01962942 ИНН/КПП 3444048472/263243001 тел. (8793) 32-44-74, 32-92-66, факс 32-92-67

«03» 09 2021 г. № 35/2966  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

« 6 »	Лист № 76
« 13 »	09 21
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора Пятигорского  
медико-фармацевтического института –  
филиала федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор  
медицинских наук, доцент  
Черников Максим Валентинович

«03» сентября 2021 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации о научно-практической ценности 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

#### Актуальность темы

Производные пирролидинофенона в настоящее время являются  
одной из наиболее токсикологически значимых соединений в связи  
участившимися случаями отравления.

Чаще всего для целей химико-токсикологического исследования  
используют биологические жидкости (кровь и моча), которые по своему  
составу являются сложными биологическими матрицами, в которых  
исследуемые вещества могут находиться еще и в связанном виде. Кроме

того, полученные извлечения из биологических жидкостей необходимо еще и концентрировать для получения достоверных результатов. Отчасти решает эту задачу пробоподготовка с применением ферментативного гидролиза и твердофазной экстракцией, однако достаточно сложная техника пробоподготовки и дорогостоящие расходные материалы препятствуют широкому их использованию в рутинной практике.

Для проведения скрининга методом тонкослойной хроматографии необходимо проводить дополнительную пробоподготовку, а также применять стандартные образцы производных пирролидинофенона.

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

Таким образом, можно заключить, что в диссертационной работе Сынбулатова И.В. представлено решение актуальных научных задач специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, таких как выбор оптимального способа пробоподготовки биологических жидкостей и совершенствование методических принципов предварительного исследования, в том числе с использованием биохимических профилей крови при исследовании производных пирролидинофенона.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ государственного учета АААА-А19-119051490148-7).

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

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

Предложено получение сорбента на основе производных акриловой кислоты для селективного изолирования производных пирролидинофенона и их маркерных метаболитов из плазмы крови и мочи.

В аналитическом отношении автором 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.

Предложены математические модели летальных отравлений производными пирролидинофенона.

Автором использованы современные физико-химические методы

анализа и статистические методы исследования. Результаты апробированы и подтверждены внедрением в практику. Обработка результатов исследований проведена методом статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Сынбулатова Ирека Вадимовича выполнена на современном уровне с использованием различных физико-химических методов анализа и компьютерных программ. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на фактическом материале (результатах экспериментальных исследований и их статистико-математических характеристиках) и не вызывает сомнений. Задачи, поставленные диссертантом в соответствии с целью работы, полностью согласуются с выводами автора и подтверждаются результатами проведенных исследований.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

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 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.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Методики пробоподготовки биологических жидкостей с применением сорбента на основе производных акриловой кислоты 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 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.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II – VI), общих выводов, приложений. Список литературы включает 130 источников, из них 92 зарубежных.

**Во введении** раскрыта актуальность, степень разработанности темы, поставлены цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, связь задач с планом научно-исследовательской работы, публикации, внедрение результатов исследования, методология и методы исследования, положения, выдвигаемые на защиту, степень достоверности научных положений, апробация результатов исследований, объем и структура работы.

**В первой главе (обзор литературы)** описана химико-токсикологическая характеристика группы наркотических средств производных пирролидинофенона, молекулярный докинг как инструмент компьютерного моделирования свойств анализируемых веществ, нековалентный импринтинг при получении селективных сорбентов для твердофазной экстракции, судебно-биохимические исследования в скрининге летальных отравлений наркотическими средствами, психотропными и лекарственными веществами.

**Во второй главе** автором описаны объекты исследования, приведены методики исследования.

**Третья глава** посвящена компьютерному поиску химических соединений – аналогов свойств для производных пирролидинофенона.

**В четвертой главе** приведено обоснование получения и определения характеристик молекулярно импринтированного сорбента на основе производных акриловой кислоты для изолирования производных пирролидинофенона из биологических жидкостей.

**Пятая глава** посвящена разработке и апробации методики пробоподготовки биологических жидкостей методом твердофазной экстракции на производные пирролидинофенона.

**В шестой главе** описано применение комплекса судебно-биохимических показателей трупной крови для скрининга летальных отравлений производными пирролидинофенона.

Каждая глава заканчивается выводами. В общих выводах отражены основные результаты исследований.

Приложения содержат данные о практическом применении результатов диссертационного исследования.

Автореферат диссертации соответствует основным положениям и выводам диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

При общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. В разделах обзора литературы приводятся критические рассуждения автора, а также обоснование важности разработки комплексного подхода к пробоподготовке и обнаружению наркотических средств – производных пирролидинофенона и их метаболитов в биологических жидкостях, но, тем не менее, нужно выделить основные рассуждения в заключение по обзору литературы, которое отсутствует.

2. С какой целью автором изучался компьютерный поиск модельных химических соединений, а не использовались в исследованиях конкретные производные пирролидинофенона?

3. Почему для синтеза молекулярно импринтированных сорбентов на основе производных акриловой кислоты использовали молекулу шаблон фенилпиретама?

4. Чем объяснить, что значение погрешности верхнего уровня концентрации фенилпиретама при оценке правильности и прецизионности показателя «степень извлечения» методики пробоподготовки крови методом ТФЭ на молекулярно импринтированном сорбенте значительно выше, чем среднего уровня концентрации? Чем вызвана такая большая разница между значениями погрешностей?

5. Почему в качестве информативных судебно-биохимических показателей трупной крови для выявления летальных отравлений производными пирролидинофенона не рассматривался показатель их содержания в образце крови?

6. ТФЭ экономически более дорогой метод экстракции в сравнении с обычной экстракцией. Не все химико-токсикологические лаборатории с ним работают. Насколько экономически эффективно использовать предложенные сорбенты и спирт изопропиловый на этапе элюирования?

Данные замечания и вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности выполненного диссертационного исследования.

## Заключение

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 самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармации, в области фармацевтической химии.

В исследовании Сынбулатова И.В. решена важная современная научная задача по разработке комплексного подхода к пробоподготовке и обнаружению наркотических средств группы производных пирролидинофенона в биологических жидкостях (крови, моче) для судебно-химической экспертизы.

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.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 30 августа 2021 г.).

Профессор кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, доцент 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

03.09.2021 г.

Ремезова Ирина Петровна

Подпись(и)	<i>Ремезовой И. П.</i>
Заверяю	<i>Ирина Петровна Ремезова</i>
Начальник отдела кадров	
Пятигорского медико-фармацевтического института филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России	



*Отзыв на диссертацию*  
03.09.2021