

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной и  
инновационной работе ФГБОУ  
ВО ЯГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор



А.А. Баранов

«        »        2019 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации

Гребенкиной Екатерины Викторовны **«Разработка методик химико-токсикологического исследования синтетических производных катинона»**,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по  
специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность темы диссертации**

В мире за последние несколько лет в отмечен резкий рост изъятий новой группы наркотических средств – синтетических производных катинона, злоупотребление которыми нередко приводит к тяжелым интоксикациям. Анализ распространения этой группы новых психоактивных веществ в Российской Федерации показывает, что  $\alpha$ -пирролидинопентиофенон ( $\alpha$ -PVP) и 3,4-метилендиоксипировалерон (MDPV) являются самыми распространенными синтетическими производными катинона. Кроме того, согласно отчетам специализированных учреждений,  $\alpha$ -PVP занимает лидирующую позицию по количеству его обнаружения при выявлении злоупотреблений психоактивными

веществами и судебно-медицинской экспертизе, смертельных исходов от передозировок данным представителем синтетических катинонов.

Сегодня для проведения химико-токсикологических исследований (ХТИ) чаще всего отбирают пробы такого биологического объекта как моча, и все шире используются иммунохимические технологии с применением анализаторов. Поэтому важно провести исследования по оценке диагностической эффективности иммунохроматографических технологий в аппаратно-программном исполнении для обнаружения синтетических катинонов (их метаболитов), а также разработать методику хромато-масс-спектрометрического обнаружения данных соединений в рамках двух стадийной схемы ХТИ с целью предотвращения роста оборота и злоупотреблений синтетическими катинонами.

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Исследования в области аналитической и биохимической токсикологии наркотических, сильнодействующих и ядовитых веществ». Номер государственной регистрации 01200110469.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Автором впервые экспериментально установлен уровень порогового значения («cut-off») с применением ROC-кривых и анализом кривых распределения для иммунохроматографических реагентов с целью достоверного обнаружения синтетических катинонов в моче. Произведен расчет операционных характеристик метода диагностики аналитического комплекса – анализатора ИК 200609 и диагностических реагентов. В ходе исследования разработана частная методика пробоподготовки мочи и подобраны условия анализа методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Рассчитана экономическая эффективность предложенной схемы химико-токсикологического анализа и

показано, что разработанные методики анализа могут использоваться при установлении факта злоупотребления синтетическими производными катинона, а также установление состояния опьянения ими.

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

Обоснована практическая ценность введения уровней пороговых значений наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов в химико-токсикологическом анализе. Теоретически установлены и экспериментально подтверждены оптимальные условия изолирования токсикологически значимых синтетических производных катинона и их метаболитов с применением программного обеспечения ACD/Labs и платформы ACD/Percepta. Оптимизированная методика пробоподготовки мочи и условия анализа методом ГХ-МС для обнаружения синтетических катинонов ( $\alpha$ -PVP и MDPV) и их метаболитов в моче уже используются в практике, согласно представленным актам внедрения. Доказана экономическая и прогностическая эффективность использования предложенной схемы химико-токсикологического анализа синтетических производных катинона.

Основные результаты выполненной работы были доложены на международных и всероссийских научно-практических конференциях, публикации автора отражают основное содержание диссертации.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы, постановки задач, их реализации до интерпретации экспериментальных данных, обсуждения полученных результатов в научных публикациях и внедрения их в практику. Все главы диссертации и автореферат являются личным трудом Гребенкиной Е.В.

## **Рекомендации по применению результатов диссертации**

Рекомендуется установление обоснованного уровня порогового значения («cut-off») для иммунохроматографических тестов на другие группы психоактивных веществ (и их метаболитов) по разработанной методике с целью минимизации количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов при анализе мочи на этапе предварительных исследований химико-токсикологического анализа.

Полученные Гребенкиной Е.В. данные в процессе выполнения диссертационной работы и выводы по её результатам могут служить основой специалистам медицинских и фармацевтических вузов, а также клинικο-диагностической практики, для дальнейших научных изысканий в области аналитической токсикологии. Также полученные результаты диссертационного исследования могут быть учтены производителями иммунохроматографических тестов с целью оптимизации эффективности выявления не только синтетических производных катинона.

## **Публикации по теме исследования**

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, из них 1 публикация в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus, в которых отражено основное содержание работы.

## **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация построена традиционно, изложена на 130 страницах машинописного текста, включает 37 рисунков 27 таблиц. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, экспериментальной части, общих выводов, списка литературы из 108 источников (78 из которых зарубежные),

списка используемых сокращений и приложений. Во введении обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы (глава 1) охарактеризованы токсикологически значимые синтетические производные катинона, представлены данные литературы о физико-химических свойствах  $\alpha$ -PVP и MDPV, описаны активные фармацевтические субстанции среди катинонов, дана характеристика используемых методов химико-токсикологического анализа. Во второй главе описаны материалы и методы анализа. В третьей главе приведены результаты анализа образцов мочи, содержащих исследуемые аналиты и (или) их метаболиты, методами иммунной хроматографии и ГХ-МС, а также результаты оценки экономической эффективности предложенной схемы проведения ХТИ. После третьей главы следуют общие выводы, список сокращений, список литературы и приложения с иллюстративным материалом, а завершают работу слова благодарности автора.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация Гребенкиной Екатерины Викторовны построена традиционно и состоит из введения, трех глав и заключения, приложений, списка используемых сокращений и списка использованных источников, большая часть из которых зарубежные. Методическое оснащение полностью соответствует поставленной цели и четко сформулированным задачам. Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенного исследования. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет, тем не менее, считаем целесообразным отметить следующее:

1. На наш взгляд, для более широкого внедрения авторских результатов в практическую деятельность медицинских организаций, проводящих химико-

токсикологические и судебно-химические исследования, предложенную методологию установления уровня порогового значения «cut-off» для иммунохроматографических методов целесообразно было бы оформить в виде методических рекомендаций.

2. В некоторых главах диссертации автором использовано большое количество специфических сокращений, незначительно затрудняющих восприятие темы.

Вышеуказанные замечания носят формальный характер, не снижают научной значимости данного исследования и не оказывают существенного влияния на общую положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гребенкиной Екатерины Викторовны на соискание ученой степени кандидата наук на тему «Разработка методик химико-токсикологического исследования синтетических производных катинона» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной и научно-практической задачи химико-токсикологического анализа синтетических производных катинона (и их метаболитов) в моче с целью установления факта их потребления, имеющей существенное значение для наркологической и судебно-химической практики.

По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335). Таким образом, её автор, Гребенкина Екатерина

Викторовна, достойна присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Обсуждение диссертационной работы Гребенкиной Е.В. и утверждение отзыва проведено на заседании кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 12 от 28 июня 2019 года.

**Отзыв подготовил:**

заведующий курсом фармацевтической и токсикологической химии кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии  
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

 Фомин Анатолий Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

тел. +7 (4852) 30-56-41 E-mail: rector@yma.ac.ru

Подпись Фомина А.Н. заверяю.

Ученый секретарь совета ФГБОУ ВО  
ЯГМУ Минздрава России, кандидат  
медицинских наук, доцент



Максим Петрович Потапов