

«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор Пятигорского

инст

I

ского

У ВПО

России

д. наук

Свиенко

2015 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Стерн Кристины Ильиничны «Разработка способов определения производных сибутрамина в биологически активных добавках, используемых при контроле массы тела», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### Актуальность исследования

Биологически активные добавки (БАД) являются широко распространенным видом продукции, предназначенным для употребления с пищей с целью оптимизации рациона человека. В настоящее время рынок биологически активных добавок к пище представляет собой большой сегмент фарминдустрии, включающий множество каналов распространения. Часто данная продукция реализуется с нарушением законодательства, имеют место факты нарушения оборота БАД, связанные с несоответствием данных реестра, нормативной документации и фактического состава продукта. В последнее время участились факты обнаружения в биодобавках сильнодействующих веществ, в т.ч. обладающих психоактивными свойствами. В частности, в БАД для похудения незаконно вносятся активные деметилированные метаболиты сибутрамина, синтезированные в виде субстанций. Являясь производными сибутрамина, десметилсибутрамин и дидесметилсибутрамин значительно активнее исходного соединения, их фармакологические свойства до конца не изучены, и потому данные вещества потенциально опасны для потребителя. Кроме того, правовой статус производных сибутрамина до сих пор не определен, что препятствует своевременному принятию решений в правоприменительной практике. В литературных источниках практически отсутствуют данные по исследованию

производных сибутрамина в биологически активных добавках, что обуславливает актуальность разработки методик их обнаружения и количественного определения с использованием современных методов анализа.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (4 главы), общих выводов, списка использованной литературы, приложения. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, включает 20 таблиц, 48 рисунков и 18 страниц приложения. Список использованной литературы содержит 133 наименования, из них 85 источников зарубежной литературы.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования.

В первой главе представлен анализ литературы. Приводится общая характеристика и нормативное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Российской Федерации и за рубежом, а также сведения о токсикологическом значении сибутрамина и его производных десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина.

Во второй главе описаны объекты исследования, которыми являются биологически активные добавки для похудения, приобретенные в аптеках, посредством сети Интернет и изъятые в качестве вещественных доказательств, а также образцы сравнения в виде субстанций сибутрамина гидрохлорида, десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина, предоставленные правоохранительными органами при назначении экспертиз. Описаны химические, физико-химические и биологические методы, используемые в работе.

Третья глава посвящена исследованию биологически активных добавок для лиц, контролирующих массу тела. Выполнен сравнительный анализ информации по составу 3000 наименований биологически активных добавок растительного происхождения, предоставленной Интернет-порталами и официальными источниками. Приводятся результаты микроскопического, качественного химического анализа, а также ГХ-МС-исследования восьми биологически активных добавок растительного происхождения для лиц, контролирующих массу тела. В результате выявлено несоответствие фактического состава БАД составу, указанному производителем, установлено присутствие в составе исследуемых БАД сибутрамина, включенного в Список сильнодействующих веществ, а также его производных: десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина.

В четвертой главе изложены результаты разработки и валидации методики обнаружения и количественного определения десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина методом газо-жидкостной хроматографии.

В пятой главе приведены результаты комплексного химико-биологического исследования десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА, в ходе которого показано, что вещества десметилсIBUTРАМИН и дидесметилсIBUTРАМИН действительно имеют сходную химическую структуру с сильнодействующим веществом сIBUTРАМИН и, следовательно, являются его структурными аналогами. Однако данные вещества обладают психоактивным действием, не схожим с психоактивным действием сIBUTРАМИНА. По результатам проведенного исследования автором обосновывается необходимость включения дополнительно к имеющейся в списке сильнодействующих веществ позиции в формулировке «сIBUTРАМИН, а также его структурные аналоги, обладающие схожим психоактивным действием» двух новых позиций: «десметилсIBUTРАМИН» и «дидесметилсIBUTРАМИН».

В каждой главе приведены обоснованные и подкрепленные результатами выводы. В приложении представлены материалы внедрения и таблица по сравнительному анализу информационных данных по составу биологически активных добавок к пище.

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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007417).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 паспорта специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

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

Для решения поставленных задач диссертантом выполнен комплекс химических, физико-химических и биологических исследований. Разработана оригинальная методика качественного и количественного определения десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА в биологически активных добавках к пище на основе газо-жидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием, установлены хроматографические параметры исследуемых веществ.

Установлены идентификационные характеристики и впервые проведено

исследование схожести психоактивных свойств десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА с сIBUTРАМИНОМ с целью возможности их отнесения к его аналогам.

Обоснована необходимость включения десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА отдельными позициями в Список сильнодействующих веществ, утвержденный постановлением Правительства Российской Федерации № 964 от 29 декабря 2007 г.

#### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования: планировании и проведении научных экспериментов, проведении анализа отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации, проведении статистической обработки результатов исследования, формировании выводов и заключений.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных результатов, выводов и заключений**

Диссертационная работа Стерн Кристины Ильиничны выполнена с использованием современных методов исследования, включая процессный и системный подходы к построению эксперимента. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, обоснованы и логично вытекают из результатов эксперимента. Достоверность полученных результатов подтверждена методами математической статистики. Обоснованность и достоверность научных результатов подтверждена апробацией и широким внедрением в экспертную практику и учебный процесс.

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

Проведены комплексные химико-биологические исследования десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА, предоставленных правоохранительными органами в различных видах вещественных доказательств, с целью отнесения данных веществ к аналогам сIBUTРАМИНА. Полученные результаты подтверждены актами внедрения научных достижений в экспертную практику Управления ФСКН России по Республике Татарстан (акт внедрения от 16.02.15 г.), Управления ФСКН России по Чувашской Республике (акт внедрения от 20.02.15 г.).

На основании проведенных экспериментальных исследований сформировано и утверждено Учёным советом ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России информационное письмо «Исследование сIBUTРАМИНА и его активных метаболитов в вещественных доказательствах» для работников территориальных

Бюро судебно-медицинской экспертизы, химико-токсикологических лабораторий, экспертно-криминалистических центров по процедуре выявления в составе БАД сибутрамина, десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина, предложены методики обнаружения, количественного определения, биологические тесты. Информационное письмо направлено для утверждения в ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы». Информационное письмо и описанные в нем методики внедрены в экспертную деятельность Свердловского областного Бюро судебно-медицинской экспертизы (акт внедрения от 30.01.15 г.). Отдельные фрагменты диссертационной работы и материалы указанного информационного письма внедрены в учебный процесс кафедры биологической химии Оренбургского государственного медицинского университета (акт внедрения от 02.02.15 г.), кафедры химии фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета (акт внедрения от 09.02.15 г.).

В Правовой департамент Министерства здравоохранения РФ направлено письмо о внесении изменений в Список сильнодействующих веществ, где дано обоснование необходимости включения десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина отдельными позициями в Список сильнодействующих веществ (от 21.01.15 г.). После рассмотрения данные материалы были направлены Минздравом по компетенции в ФСКН России письмом от 05.02.2015 г. для принятия дальнейшего решения.

Результаты диссертационного исследования отражены в 16 печатных работах, из которых 3 статьи опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК, издана 1 монография, материалы которой внедрены в учебный процесс кафедры экономики и управления фармации ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 26.02.15 г.). Результаты диссертационного исследования прошли апробацию на конференциях различного уровня.

Следует отметить завершенность исследования и решения задач в полном объеме на достаточном научно-методическом уровне. Обращает на себя внимание комплексный подход к проведению исследований. Работа написана современным научным языком, хорошо иллюстрирована. Автореферат отражает содержание диссертации.

В ходе обсуждения диссертационной работы и автореферата возникли следующие замечания и вопросы:

1. На наш взгляд, следовало бы более тщательно проработать разделы 3.2. - «Микроскопический анализ» и 3.3. - «Качественный химический анализ...».
2. Малоинформативна табл. 13, стр. 73 (не понятно на каком количестве образцов каждой БАД был выполнен анализ и какое количество

опытов было взято для статистической обработки?), т.к. это фактически основной результат работы.

3. Почему не разрабатывали методику количественного определения сибутрамина в составе БАД, есть ли на субстанцию сибутрамина фармакопейная статья?
4. В списке литературы приведены нормативные документы, регулирующие обращение БАД в России (ссылки 14, 20, 21, 26, 28), однако по тексту ссылки на данные источники отсутствуют.
5. В реферате и диссертации встречаются неудачные фразы и выражения.

Указанные замечания не принципиальны и не снижают достоинства и значимости диссертационной работы.

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

Результаты исследований Стерн К.И. рекомендуются к использованию в практике работы судебно-химических отделений государственных судебно-экспертных учреждений, химико-токсикологических лабораторий учреждений здравоохранения, экспертно-криминалистических центров органов УВД, территориальных управлений ФСКН, в учебном процессе фармацевтических вузов и факультетов, центров аналитической диагностики токсических веществ.

#### **Заключение**

На основании вышеизложенного считаем, что диссертационная работа Стерн Кристины Ильиничны «Разработка способов определения производных сибутрамина в биологически активных добавках, используемых при контроле массы тела» является научно-квалификационной работой, в которой на примере производных сильнодействующего лекарственного вещества сибутрамин решена важная задача современной фармации – разработка методов анализа токсикологически важных веществ для целей судебно-химической и наркологической экспертизы. По актуальности, объему и новизне исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности выводов и результатов, степени апробации и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Стерн К.И. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв заслушан и обсужден на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 20 апреля 2015 г., протокол № 11.

Отзыв дан для предоставления в Диссертационный совет Д 208.068.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (шифр: 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

20 апреля 2015 г.

Лазарян Джон Седракович