

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, старшего научного сотрудника отдела специальных лабораторных исследований Калёкина Романа Анатольевича на диссертационную работу Стерн Кристины Ильиничны на тему: «Разработка способов определения производных сибутрамина в биологически активных добавках, используемых при контроле массы тела», представленную в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы выполненной работы

В последние годы в России наряду с незаконным оборотом наркотических средств и психотропных веществ значительно обострилась проблема реализации фальсифицированных биологически активных добавок (БАД), содержащих в своем составе сильнодействующие вещества. Контроль качества данных продуктов осуществляется исключительно по активным веществам, указанным в их составе изготовителем. Тогда как определение чужеродных токсикологически важных веществ в процессе стандартизации БАД не проводится.

Таким образом, проблема, связанная с незаконным оборотом БАД, содержащих посторонние компоненты, в том числе вещества, обладающие психоактивными свойствами, требует углубленного подхода к её решению. Одним из этапов решения данной проблемы является разработка методик определения психоактивных веществ в составе БАД на примере производных сильнодействующего вещества сибутрамин. Учитывая масштабы реализации данной продукции, тема диссертации является актуальной, а исследования – своевременными.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа соответствует основным направлениям научных исследований ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (номер государственной регистрации темы 01.9.50 007417).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты проведенного исследования соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пунктам 1, 4 паспорта указанной специальности.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа Стерн Кристины Ильиничны изложена на 116 (с приложением – на 135) страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 48 рисунков. Работа включает введение, литературный обзор, экспериментальную часть (главы 2, 3, 4, 5), общие выводы, список

цитируемой литературы, включающий 133 наименования, из которых 85 источников зарубежной литературы, приложение и материалы внедрения.

Для проведения исследования диссертантом сформулирована цель работы, логично определены и последовательно решены задачи для её достижения.

Общая характеристика работы

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна, практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту, приведена информация о личном участии диссертанта, апробации диссертации, публикациях, структуре и объеме диссертации.

В первой главе (обзор литературы) представлена общая характеристика биологически активных добавок к пище. Рассмотрено нормативное регулирование обращения биологически активных добавок в России и других странах, приведены сведения о токсикологическом значении и способах обнаружения в фальсифицированных биологически активных добавках сибутрамина и его производных десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина. Обзор литературы изложен на современном уровне и соответствует теме исследования. Ссылки на литературные источники достоверны.

Во второй главе дана характеристика объектов и методов исследования. Объектами исследования являлись биологически активные добавки для похудения, а также образцы сравнения, предоставленные правоохранительными органами при назначении экспертиз (субстанции сибутрамина гидрохлорида, десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина). Представлены методология построения биологического исследования, список используемых реактивов и растворов, обосновано использование современных физико-химических методов, даны технические характеристики оборудования.

В третьей главе диссертационной работы приводятся результаты исследования биологически активных добавок. Автором проведен сравнительный анализ информации по составу БАД, предоставленной интернет-порталами и официальными источниками. Изучен состав большого количества наименований БАД растительного происхождения. Представлены результаты микроскопического и качественного химического анализа на основные группы биологически активных веществ восьми биологически активных добавок растительного происхождения для лиц, контролирующих массу тела. Автором выявлено несоответствие фактического состава БАД составу, указанному производителем. Также изложены результаты ГХ/МС-исследования образцов БАД с целью обнаружения в них посторонних, в т.ч. сильнодействующих веществ. В составе исследуемых биологически активных добавок обнаружен сибутрамин, включенный в список сильнодействующих веществ для целей статьи 234 и других статей

Уголовного кодекса Российской Федерации, а также его производные десметилсIBUTРАМИН и дидесметилсIBUTРАМИН.

Четвертая глава посвящена разработке методики обнаружения и количественного определения десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА методом газо-жидкостной хроматографии. Установлены оптимальные условия хроматографирования, обоснован выбор внутреннего стандарта для количественного определения, проведена апробация методики. Изложены материалы по валидации разработанной методики по показателям специфичность, линейность, аналитическая область методики, правильность и прецизионность.

Пятая глава посвящена комплексному химико-биологическому исследованию десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА. Результаты проведенного исследования показали, что вещества десметилсIBUTРАМИН и дидесметилсIBUTРАМИН, являясь структурными аналогами сильнодействующего вещества сIBUTРАМИНА, обладают специфическим психоактивным действием, не схожим с психоактивным действием сIBUTРАМИНА.

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

В приложении представлены результаты сравнительного информационного анализа о составе анализа БАД в виде таблицы, а также документы по внедрению результатов научных исследований.

Научная новизна исследований

Выполненные в рамках диссертационной работы исследования имеют научную новизну. 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 для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, утверждённый постановлением Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. № 964.

Степень обоснованности и достоверности исследований

Диссертационная работа Стерн К.И. выполнена на достаточно высоком научном уровне. Для получения научных результатов автор корректно использует современные методы фармацевтического анализа, высокоточное оборудование. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается аналитическим обобщением отечественных и

зарубежных источников по теме работы. Результаты экспериментальных исследований отвечают поставленным задачам, получены на поверенном оборудовании, при этом использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, регистрации полученных результатов исследования с использованием современного аналитического оборудования и библиотек данных.

Все положения, выдвинутые на защиту, научно обоснованы. Выводы вытекают из полученных результатов, аргументированы и согласуются с задачами исследования. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала и аргументированным анализом полученных данных.

Автореферат отражает основные положения и выводы диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных, российских и региональных научно-практических конференциях, форумах и конгрессах, достаточно полно отражены в 16 опубликованных научных работах, в числе которых 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК для публикации материалов диссертационных исследований, и 1 монография.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов и рекомендации по их использованию

Выполненные исследования имеют теоретическое и практическое значение. На основании проведенных экспериментальных исследований сформировано и утверждено Учёным советом ГБОУ ВПО ПФА Минздрава России информационное письмо «Исследование сибутрамина и его активных метаболитов в вещественных доказательствах» для работников территориальных Бюро судебно-медицинской экспертизы, химико-токсикологических лабораторий, экспертно-криминалистических центров, где представлена процедура выявления в составе БАД сибутрамина, десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина, предложены методики обнаружения, количественного определения данных веществ, биологические тесты. Информационное письмо утверждено Учёным советом ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» в редакции «Исследование производных сибутрамина в вещественных доказательствах». Информационное письмо и описанные в нем методики, отдельные фрагменты диссертационной работы внедрены в экспертную деятельность Свердловского областного Бюро судебно-медицинской экспертизы, а также в учебный процесс кафедры биологической химии Оренбургского государственного медицинского университета и кафедры химии фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета.

О заинтересованности практических работников в проведенных научных исследованиях свидетельствуют имеющиеся в Приложении диссертации акты внедрения научных достижений в экспертную практику Управления ФСКН России по Чувашской Республике, Управления ФСКН

России по Республике Татарстан, а также запросы правоохранительных органов по данной тематике.

Информация о результатах исследования и обоснование необходимости включения десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА отдельными позициями в Список сильнодействующих веществ переданы в Правовой департамент Министерства здравоохранения РФ и ФСКН России.

Замечания по содержанию и оформлению работы

Построение диссертационной работы традиционно и соответствует предъявляемым требованиям. Имеется логика в построении и изложении материала. В целом положительно оценивая выполненное исследование, следует высказать некоторые замечания, пожелания и задать вопросы:

1. Чем обусловлен выбор категории БАД для лиц, контролирующих массу тела, в качестве объектов исследования?

2. На с. 29 диссертации приведен метаболизм сIBUTРАМИНА (рис. 6), где в качестве метаболитов указаны десметилсIBUTРАМИН и дидесметилсIBUTРАМИН. Однако по тексту диссертации данные вещества именуются производными сIBUTРАМИНА. С чем это связано?

3. В разделе 2.2. «Методы исследования, приборы и реактивы» следовало бы указать используемые библиотеки масс-спектров.

4. В разделе 2.2.2 «Биологическое исследование» говорится, что расчет доз исследуемых веществ для животных выполнен с учетом разовой дозы препарата Редуксин 10 мг. Как определялось содержание действующего вещества в препарате?

5. Времена удерживания при определении десметилсIBUTРАМИНА и дидесметилсIBUTРАМИНА методами ГХ/МС и ГЖХ имеют достаточно близкие значения (табл. 8, 14). Не затрудняет ли данное обстоятельство идентификацию веществ в пробах?

6. В тексте диссертации и автореферата встречаются неудачно сформулированные выражения и опечатки.

Перечисленные замечания не имеют принципиального значения, не снижают значимости проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы.

Заключение

Диссертационная работа Стерн Кристины Ильиничны «Разработка способов определения производных сIBUTРАМИНА в биологически активных добавках, используемых при контроле массы тела», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная и

практическая задача по разработке методов анализа веществ, имеющих токсикологическое значение, для целей судебно-химической экспертизы.

По актуальности поставленных задач, научному уровню их решения, объему и новизне исследований, практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Стерн Кристины Ильиничны соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

старший научный сотрудник

отдела специальных лабораторных

исследований Федерального государственного

бюджетного учреждения «Российский центр

судебно-медицинской экспертизы»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия)

Роман Анатольевич Калёкин

125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13,
тел.: +7 (495) 945 21-69; факс: +7 (495) 945 00-97
Электронная почта: mail@rc-sme.ru

Подпись доктора фарма
Калёкина Романа Анат
начальник отдела кадр
«Российский центр суд
экспертизы» Минздрав

«20» апреля 2015 г.