

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.06.2025 г. № 11

О присуждении **Константиновой Полине Сергеевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка подходов к выявлению перекрестных влияний лекарственных средств при диагностике употребления психоактивных веществ» по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 15 апреля 2025 г., протокол № 10 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Константинова Полина Сергеевна, 27 июля 1998 года рождения.

В 2021 году соискатель окончила с отличием федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В 2024 году окончила очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по научной специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Работает в должности старшего преподавателя кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, профессор Стрелова Ольга Юрьевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии, заведующая.

Официальные оппоненты:

1. Малкова Тамара Леонидовна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра токсикологической химии, заведующая.

2. Калёкин Роман Анатольевич – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, лаборатория судебно-химических и химико-токсикологических исследований, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Курск) в своем положительном отзыве, подписанном Квачахия Лексо Лориковичем, доктором фармацевтических наук, доцентом, заведующим кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии и Шормановым Владимиром Камбулатовичем, доктором фармацевтических наук, профессором, профессором кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, указала, что в диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке подходов к выявлению перекрестных влияний лекарственных веществ при клинической лабораторной диагностике употребления психоактивных веществ. Диссертационная работа Константиновой Полины Сергеевны на тему: «Разработка подходов к выявлению перекрестных влияний лекарственных средств при диагностике употребления психоактивных веществ» является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему на достаточно высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 от № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 г.

№ 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Константинова Полина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ. Общий объем опубликованных работ составляет 5,3 печатных листа, авторский вклад – 90%. Опубликованные работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Журавлева, А.С. Разработка методики определения сертралина в крови / А.С. Журавлева, Е.А. Грицюк, П.С. Викман, О.Ю. Стрелова, Н.А. Чувина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2024. – Т. 24, № 1. – С.66-72.

2. Стрелова, О.Ю. Изучение сроков обнаружения некоторых лекарственных средств в моче и волосах для исключения недостоверных результатов при проведении клинической лабораторной диагностики биологических объектов / О.Ю. Стрелова, П.С. Викман, Р.В. Шебатин, О.Л. Балабанова, Н.А. Чувина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28, № 2. – С.48-56.

3. Журавлева, А.С. Определение сроков давности интоксикации при немедикаментозном применении тропикамида / А.С. Журавлева, П.С. Викман, О.Ю. Стрелова, Ю.В. Слуховская, Н.А. Чувина // Судебно-медицинская экспертиза. – 2022. – Т.65, № 5. – С.39-45.

4. Викман, П.С. Пути решения проблемы перекрестных реакций при проведении иммунохроматографического исследования биологических

объектов / П.С. Викман, А.С. Журавлева, О.Ю. Стрелова, А.Н. Гребенюк // Судебно-медицинская экспертиза. – 2023. – Т.66, №1. – С. 43-49.

5. Викман, П.С. Разработка селективной методики определения мебеверина в крови / П.С. Викман, О.Л. Балабанова, О.Ю. Стрелова, А.Н. Гребенюк // Судебно-медицинская экспертиза. – 2024. – Т.67, № 1. – С. 34-39.

6. Викман, П.С. Разработка селективной методики определения мебеверина в волосах / П.С. Викман, О.Л. Балабанова, О.Ю. Стрелова, А.Н. Гребенюк // Судебно-медицинская экспертиза. – 2024. – Т.67, № 5. – С. 29-35.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От профессора кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), доктора биологических наук, доцента Беловой М. В. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) При моделировании перекрестных реакций иммунохимических тестов в водных растворах какие концентрации исследуемых веществ давали положительный результат? Насколько возможно наличие таких концентраций в реальных исследуемых биообъектах (у освидетельствуемых лиц)? 2) Поясните, пожалуйста, почему Вы использовали глюкуронидазу для ферментативного гидролиза веществ в крови? 3) Из автореферата непонятно, какую пробоподготовку осуществляли при анализе образцов мочи лабораторных животных (в тексте диссертации описание есть). 4) Был ли применен разработанный алгоритм к биообъектам лиц, употребляющих изученные лекарственные препараты с медицинскими и немедицинскими целями, и каковы результаты? 5) Среди объектов исследования перечисляются ферменты. На наш взгляд, это некорректно. Ферменты в работе не исследуются (строение, условия функционирования и т.п.), а с их помощью проводится подготовка проб к анализу – гидролиз. Высказанные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

2. От заведующей кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Жуковой О. В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От ведущего научного сотрудника лаборатории медицинских проблем химической безопасности ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России, доктора химических наук Краснова К. А. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) Извечным при исследовании на мелких животных является вопрос – насколько будут воспроизводимы полученные результаты при переходе к биосредам человека? Особенно когда речь идет о таком трудно предсказуемом объекте, как волосы. 2) Из несущественных замечаний можно отметить то, что не следует использовать термин «нативный» по отношению к таким препаратам, как мебеверин, сертралин, фенилэфрин и др., так как эти вещества имеют синтетическое происхождение. Вот тетрагидроканнабинол – это действительно нативное, то есть природное вещество. 3) Есть некоторые замечания к заключению. Выводы, сформулированные в заключении, выглядят слишком подробными и перегруженными. На мой взгляд, было бы лучше объединить пункты об использовании новых методик пробоподготовки, сосредоточившись на общих моментах, позволивших повысить эффективность и чувствительность анализа, а также сделать общий вывод о выявленных взаимосвязях между структурой (липофильностью) препарата и закономерностях его накопления в волосах и т.п. Пункт 1 в заключении выглядит неуместным – это обоснование выбора объектов исследования. Грамматически неточными выглядят такие словосочетания, как «... оптимальное $pH=11..$ », «...изолирование которая позволила повысить степень экстракции..», «...повысить степень экстракции из крови в 1,5 раза ($23,80 \pm 0,03 \%$)...». Высказанные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не снижают общей положительной оценки работы.

4. От профессора кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Сичко А. И. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От заведующего кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кандидата медицинских наук, доцента Старкова А. В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

6. От исполняющей обязанности заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, профессора Тринеевой О. В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От заведующего кафедрой токсикологии и медицинской защиты в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Шилова В. В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, от

16.10.2024 г. № 1382), а также их широкой известностью в области медицинской, фармацевтической химии, в том числе анализа объектов биологического происхождения, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Константиновой Полины Сергеевны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *разработаны* новые методики определения, в том числе хроматографического, ряда веществ, имеющих химико-токсикологическое значение (прегабалин, габапентин, фенилэфрин, сертралин, мебеверин), позволяющие повысить достоверность результатов клинической лабораторной диагностики приема психоактивных веществ;

- *предложены* частные методики изолирования из биологических объектов (моча, кровь, волосы) и обнаружения мебеверина, исключающие возможность возникновения недостоверных результатов клинической лабораторной диагностики вследствие перекрестных взаимодействий как на предварительном, так и на подтверждающем этапе исследования;

- *доказана* пригодность разработанных методик определения исследуемых веществ для использования в химико-токсикологической практике путем валидационной оценки полученных результатов согласно актуальным нормативным документам, а также апробацией на большом объеме экспериментального материала;

- *введен* алгоритм исследования биологических объектов (моча, кровь, волосы) с учетом возможных кросс-реакций, позволяющий уменьшить вероятность возникновения недостоверных результатов клинической лабораторной диагностики наркотических средств, психотропных веществ и обеспечивающий проведение ретроспективных исследований.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- *доказана* актуальность разработки алгоритма исследования биологических жидкостей (крови, мочи) в сочетании с исследованием волос для исключения получения недостоверных результатов лабораторной диагностики вследствие перекрестных взаимодействий;
- *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс современных физико-химических методов анализа, применяемых в практике проведения химико-токсикологических исследований биологических объектов;
- *изложены* экспериментально подтвержденные условия совместного обнаружения мебеверина и фенилалкиламинов (на примере фенилэфрина) в биообъектах;
- *раскрыто*, что для исключения ошибок как предварительных, так и подтверждающих исследований при определении мебеверина необходимо проводить пробоподготовку крови и волос методикой ферментативного гидролиза селективным ферментом гиалуронидазой с последующей экстракцией органическим растворителем при $pH=3-4$ (из мочи прямой экстракцией при $pH=3-4$), и проводить анализ методом ВЭЖХ-МС/МС, что позволяет избежать химической и термической деградации вещества;
- *изучена* и установлена зависимость влияния физико-химических свойств и фармакокинетических параметров лекарственных веществ на возможность установления сроков давности их последнего приема, что позволит существенно повысить качество лабораторной диагностики на ряд токсикантов;
- *проведена модернизация* методики проведения экстракционного вымораживания из биообъектов для обнаружения производных гамма-аминомасляной кислоты, которая заключается в определении селективных значений $pH=2-3$ (10% раствором щавелевой кислоты), соотношении водной и органической фаз (1:1 и 1:2) и кратности экстракционного вымораживания

(3 раза).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– *разработан и внедрен* алгоритм проведения лабораторной диагностики для установления факта употребления наркотических средств и психотропных веществ с учетом возможных перекрестных взаимодействий лекарственных веществ в практику работы химико-токсикологических лабораторий НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (акты внедрения от 21.05.2024, 20.02.2025), ГБУЗ «Городская наркологическая больница № 1» (акты внедрения от 21.05.2024, 20.02.2025) и ГБУ г. Кургана «КОНД» (акт внедрения от 20.02.2025);

– *определены* дальнейшие перспективы практического использования полученных результатов, которые позволят увеличить селективность мониторинга терапии более широкого спектра наркотических средств, психотропных и токсических веществ, в том числе с определением сроков давности их приема;

– *создан* на основе проведенного систематизированного исследования перечень лекарственных веществ, способных вызывать перекрестные реакции на предварительном этапе химико-токсикологического исследования за счет особенностей строения нативных молекул и/или метаболитов;

– *представлены* частные методики изолирования и обнаружения сертралина и производных ГАМК (габапентина и прегабалина), позволяющие проводить анализ, в том числе ретроспективный, волос и биологических жидкостей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* использовано поверенное оборудование и сертифицированное программное обеспечение, современные физико-химические методы исследования: газовая и жидкостная хроматографии с масс-селективным детектированием. Объем проведенных

исследований и статистическая обработка результатов анализа показали их воспроизводимость и достоверность;

– *теория* основных положений диссертации построена на известных литературных данных и согласуется с ними;

– *идея* базируется на анализе практики работы химико-токсикологических лабораторий наркологических больниц, центров клинической токсикологии в области исследования биообъектов для установления факта употребления наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, данных по возможным перекрестным реакциям при исследованиях мочи и ложноположительным результатам, а также на результатах работ по применению протеолитических ферментов для изолирования веществ из крови;

– *использованы* авторские и опубликованные данные по изучению кросс-реакций лекарственных веществ при выполнении предварительных исследований биожидкостей методом иммунной хроматографии;

– *установлена* необходимость использования волос как объектов лабораторной диагностики для исключения ложноположительных результатов в случае возникновения перекрестных реакций на предварительном этапе исследования;

– *использованы* методологические подходы, базирующиеся на анализе современной отечественной и зарубежной научной литературы, общепринятые методы статистической обработки данных, поверенное аналитическое оборудование, современные методики сбора и обработки полученных результатов хроматографических исследований с помощью программ MassHunter Qualitative Analysis и MassHunter Quantitative Analysis.

Личный вклад соискателя состоит в изучении отечественной и зарубежной литературы, разработке и выполнении всех стадий эксперимента на базе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (кафедра фармацевтической химии, центр экспериментальной фармакологии), химико-токсикологических

лабораторий СПб ГБУЗ Городской наркологической больницы № 1, и НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Диссертантом проведен анализ полученных результатов и сделаны основные выводы и обобщения. При подготовке и написании научных трудов по теме диссертации, а также подготовке автореферата и рукописи диссертации участие автора является преобладающим.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: 1) применимость разработанных методик пробоподготовки биологических объектов при исследовании волос и крови человека, а также соответствие выявленных закономерностей накопления веществ у человека и животных; 2) указано, что фенилэфрин накапливается в волосах в незначительных количествах (5 нг/мг), однако обнаруживается в количестве 1,2 нг/мг, что составляет примерно 25% от исходного содержания. Как можно соотнести степень извлечения фенилэфрина из волос в сравнении с экстракцией его из крови (около 5%)?

Соискатель Константинова П.С. согласилась с высказанными замечаниями, ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию согласно результатам исследования и проанализированным в ходе работы источникам литературы: 1) волосы лабораторных животных отличаются от человеческих наличием более плотного ороговевшего слоя, что может затруднять извлечение лекарственных веществ, в то время как волосы человека за счет более «мягкой» структуры могут даже увеличивать количество экстрагируемых веществ; метаболизм человека и животного может отличаться для одного и того же вещества, однако это будет в большей степени влиять на метаболический состав, в то время как общие закономерности связи липофильности веществ или их метаболитов с уровнем накопления в данном биообъекте одинаковы и для человека, и для животного; 2) в данном случае речь идет о накоплении фенилэфрина при индивидуальном и совместном

применении: 5 нг/мг – при индивидуальной применении, 1,2 нг/мг – при совместном применении мебеверина и фенилэфрина, определить степень экстракции веществ из волос не представляется возможным, поскольку неизвестно, сколько вещества находилось в волосах изначально. Быстрое выведение фенилэфрина подтверждает его незначительные количества в волосах, а соответственно трудность анализа и трудность ретроспективной оценки приема данного вещества.

На заседании 24 июня 2025 г. диссертационный совет за успешное решение научной задачи по разработке подходов к проведению клинической лабораторной диагностики наркотического или иного токсического опьянения с учетом возможных перекрестных взаимодействий, позволяющих уменьшить вероятность возникновения недостоверных результатов исследований, имеющей существенное значение для развития отечественной фармацевтической науки и практики, принял решение присудить Константиновой Полине Сергеевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета 21.2.063.01,
доктор фарм. наук, доцент

Тернинко Инна Ивановна

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фарм. наук, доцент
24.06.2025 г.



Орлов Александр Сергеевич