



федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,

тел./факс: (4712) 58-81-37

<https://kurskmed.com> e-mail: [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru)

02.06.2025 № 12/900

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования

«Курский государственный  
медицинский университет»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Д.М.Н., профессор

Лазаренко Виктор Анатольевич

« 02.06.2025 » г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы

Константиновой Полины Сергеевны на тему «Разработка подходов к выявлению перекрестных влияний лекарственных средств при диагностике употребления психоактивных веществ», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

**Актуальность темы исследования**

Согласно приказам Министерства здравоохранения (здравоохранения и социального развития) РФ № 40 от 27.01.2006 г. и № 933 н от 18.12.2015 г. по проведению медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического) установлены требования к данной процедуре для определения состояния лиц, подозреваемых в употреблении алкоголя, наркотических средств (НС), психотропных (ПВ) и других токсических веществ (ТВ) и определен порядок клинической лабораторной диагностики (КЛД) биообъектов. Указано, что

исследование должно выполняться в два этапа: предварительный иммунохимическими методами (ИХМ) и подтверждающий методами газовой (ГХ-МС) и/или жидкостной хроматографией с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ МС/МС).

При использовании иммунохроматографических (ИХ) тест-полосок для проведения предварительных исследований есть вероятность получения ложноположительных результатов, в частности из-за возможных кросс-реакций, которые возникают в случае присутствия в биообъектах лекарственных препаратов или их метаболитов, которые не относятся к НС или ПВ, но имеют в своей структуре характерные фрагменты, вступающие во взаимодействие с антителами, нанесенными на тест-полоски.

Ложноположительные результаты могут дискредитировать человека и даже привести к ограничению в правах. Кроме того, люди, страдающие зависимостью от НС и ПВ, могут маскировать факт употребления оных приемом лекарственных препаратов, также вызывающих положительные результаты анализа.

Таким образом, изучение токсикокинетики ряда лекарственных веществ (ЛВ), применение которых может привести к появлению перекрестных реакций при освидетельствовании на состояние алкогольного или наркотического опьянения, разработка систематизированного подхода к исследованию биоматериала для предотвращения получения ложноположительных и недостоверных результатов медицинского освидетельствования, является перспективным направлением исследования, а *цель диссертационной работы*: разработка методик и подходов к выявлению перекрестных влияний лекарственных веществ при клинической лабораторной диагностике употребления психоактивных веществ и снижению риска получения недостоверных результатов исследований, является актуальной.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые было проведено систематизированное исследование влияния нативных молекул и метаболитов ряда лекарственных веществ, которые

могут вызывать перекрестные реакции при иммунохроматографическом анализе и ложноположительные результаты клинической лабораторной диагностики на факт употребления психоактивных веществ.

Впервые разработаны частные методики изолирования и обнаружения мебеверина в биологических объектах (моча, кровь, волосы), исключающие возможность возникновения недостоверных результатов клинической лабораторной диагностики. Установлено, что для исключения ошибок как предварительных, так и подтверждающих исследований необходимо проводить пробоподготовку крови и волос методикой ферментативного гидролиза селективным ферментом гиалуронидазой с последующей экстракцией органическим растворителем при  $\text{pH}=3-4$  (из мочи прямой экстракцией при  $\text{pH}=3-4$ ), анализ полученных извлечений необходимо проводить только методом высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ МС/МС). Указанные условия позволяют исключить химическую (при экстракции из щелочной среды) или термическую (при исследовании методом газовой хроматографией с масс-селективным детектированием) деградацию нативной молекулы мебеверина и повысить достоверность всей лабораторной диагностики.

На основе разработанных селективных методик впервые доказана возможность совместного обнаружения нативной молекулы мебеверина и фенилалкиламинов (на примере фенилэфрина) в биообъектах для исключения получения недостоверных результатов лабораторной диагностики.

Впервые проведено систематизированное исследование по установлению сроков давности последнего приема изучаемых ЛВ, и выявлена закономерность токсикокинетики, которая позволит существенно повысить качество лабораторной диагностики на ряд токсикантов.

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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: пункту 4. Разработка методов анализа лекарственных веществ и их

метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основе систематизированного исследования составлен перечень лекарственных веществ, нативные молекулы и метаболиты которых могут вызывать перекрестные реакции и влиять на результаты предварительного иммунохроматографического анализа.

Разработаны и валидированы частные методики определения в биообъектах мебеверина, фенилэфрина (пробоподготовки, идентификации и количественного определения), а также подход к совместному обнаружению веществ в биожидкостях и волосах. Данные методики положены в основу разработки алгоритма исследований в случае кросс-реакций при диагностике факта употребления наркотических средств и психотропных веществ.

Разработаны и валидированы частные методики изолирования и обнаружения сертралина и производных гамма-аминомасляной кислоты (габапентина и прегабалин), позволяющие повысить достоверность клинической лабораторной диагностики и проводить анализ, в том числе ретроспективный, волос и биологических жидкостей.

Предложен алгоритм проведения систематизированного исследования с целью предотвращения недостоверных результатов клинической лабораторной диагностики.

Результаты работы внедрены в учебный процесс на фармацевтическом факультете программы специалитета 33.05.01 «Фармация» ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по учебной дисциплине «Современные аспекты химико-токсикологического анализа наркотических средств, психотропных и других токсических веществ» (акт внедрения от 23.05.2024), в учебный процесс на фармацевтическом факультете программы ординатуры по специальности 33.08.03 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по учебной дисциплине «Организация проведения химико-токсикологических экспертиз» (акт внедрения от

23.05.2024), в учебно-методические материалы Центра повышения квалификации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках программ профессиональной переподготовки «Химик-эксперт медицинской организации» и «Судебный эксперт-химик» (акт внедрения от 04.06.2024), в учебный процесс ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России для студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация» (акт внедрения от 27.05.2024). Получены акты внедрения 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 «КОНД» (акт внедрения от 20.02.2025).

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов**

Автором лично проведен поиск отечественной и зарубежной литературы, разработаны и выполнены все стадии эксперимента на базе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (кафедра фармацевтической химии, Центр экспериментальной фармакологии), химико-токсикологических лабораториях СПб ГБУЗ Городской наркологической больницы №1, и НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, проанализированы результаты исследований. Диссертантом проведен анализ полученных результатов и сделаны основные выводы и обобщения. Доля участия автора составляет не менее 90%. При подготовке и написании научных трудов по теме диссертации участие автора является преобладающим.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Материалы диссертационной работы дают возможность сделать заключение, что методы исследования выбраны логично в соответствии с поставленной целью и задачами.

Достоверность всего исследования подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием программного обеспечения для обработки результатов хроматографических исследований

(например, Chemstation Data Analysis, AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System), MassHunter Quantitative Analysis (США), библиотек масс-спектров (NIST MS Search 2.2, Pmw\_TOX3.1, вероятность совпадения не ниже 85 %) и статистической обработки данных. Экспериментальная часть исследования выполнена на поверенном аналитическом оборудовании.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 4 статьи в издании, включенном в международные базы Scopus и PubMed.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа Константиновой Полины Сергеевны изложена на 212 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 70 рисунками и 55 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (4 главы) и заключения, списка литературы, включающего 147 наименований (60 источников зарубежной литературы) и приложения.

**Во введении** диссертант обосновала актуальность выбранной темы исследования, сформулировала цель и задачи, показала научную новизну и отразила теоретическую и практическую значимость, а также представила положения, выносимые на защиту.

**В главе 1** проведен обзор литературы, изложена подробная характеристика иммунного анализа, описаны достоинства и недостатки этого метода, выявлены причины возникновения перекрестных реакций при использовании иммунохроматографических тест-полосок, а также возможные варианты фальсификации биологических образцов. Дана информация о строении и химическом составе волос человека и шерсти животных, рассмотрена возможность использования данного объекта для решения вопроса кросс-реакций. Приведены основные рекомендации по валидации методик химико-токсикологического и судебно-химического

анализа. Дана характеристика выбранных для исследования лекарственных веществ.

**В главе 2** дана характеристика методов и объектов исследования, а также результаты разработки, валидационной оценки и обоснование выбора методик определения изучаемых веществ, которые использовались в последующем эксперименте. Изучена возможность применения методов ГХ-МС и ВЭЖХ МС/МС для обнаружения мебеверина в извлечении из биологических объектов и показано, что метод ГХ-МС не позволяет провести обнаружение нативной молекулы мебеверина из-за термодеструкции в инжекторе хроматографа. Возможно обнаружение нативного мебеверина только с применением метода ВЭЖХ МС/МС.

**Глава 3** посвящена разработке методик обнаружения мебеверина в биологических объектах. Изучен метаболический состав в моче лабораторных животных, полученной после однократного введения мебеверина в различных дозировках и установлено, что основными метаболитами являются п-метоксиамфетамин, п-метоксиэтиламфетамин и мебевериновая кислота, однако в моче присутствует и нативная молекула мебеверина. Разработана частная методика изолирования мебеверина из биологических объектов и установлено, что оптимальным рН экстракции основания мебеверина из объектов является 4, при переходе в щелочную область ( $\text{pH} > 7$ ) происходит гидролитическое расщепление нативной молекулы мебеверина до мебеверинового спирта, п-метоксиамфетамина и п-метоксиэтиламфетамина.

Разработана частная методика пробоподготовки волос с ферментативным гидролизом и показано, что мебеверин накапливается в волосах в количествах позволяющих провести его идентификацию и количественное определение. Наиболее селективным является фермент гиалуронидаза.

**Глава 4** посвящена разработке частных методики обнаружения фенилэфрина, производных ГАМК и сертралина в биологических объектах. В главе показана возможность обнаружения при совместном присутствии в

организме освидетельствуемого лица мебеверина и производных фенилалкиламина (на примере фенилэфрина) как нативные молекулы, так и их основные метаболиты. В ткани волоса обнаруживаются только нативные молекулы обоих веществ.

Разработана частные методики обнаружения производных ГАМК и сетралина, которые позволят повысить достоверность лабораторной диагностики.

**В главе 5** приведены результаты эксперимента по оценке сроков давности употребления веществ на основе анализа волос для решения проблемы кросс-реакций и ложноположительных результатов клинической лабораторной диагностики. Проведенные исследования подтвердили полученные ранее результаты и показали, что в ткани волоса вещества накапливаются только в виде нативных молекул, что позволяет рекомендовать данный биологический материал для решения вопроса о кросс-реакциях лекарственных веществ при проведении предварительного этапа клинической лабораторной диагностики иммунохроматографическими тест-полосами и исключения ошибок при интерпретации результатов.

Завершается глава подробным изложением алгоритма лабораторной диагностики для решения вопроса перекрестных реакций при выполнении предварительных исследований иммунохроматографическими тестами.

В заключении обобщены основные результаты исследования.

В приложении представлен иллюстративный материал и исчерпывающий объем валидационных данных по разработанным методикам, а также акты внедрения.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

**Достоинства, недостатки по содержанию и оформлению работы, общая оценка диссертации.**

Достоинством диссертационной работы является комплексный последовательный подход в проведении исследования, обосновании используемых методик и анализе полученных результатов. В ходе решения поставленных задач получены достоверные результаты, которые отражены в

положениях, выносимых на защиту. Планируемый комплекс научных исследований выполнен в полном объеме.

Представленная к защите диссертация логично скомпонована, изложена ясным, понятным научным языком и позволяет составить полное представление о сути проведённых исследований и о характере полученных результатов.

В целом, оценивая диссертационную работу положительно, предлагаем представить ответы на следующие вопросы:

1). Имеются ли принципиальные различия в особенностях накопления рассматриваемых токсичных веществ в шерсти самцов и самок лабораторных животных?

2). Чем объяснить, что часть веществ-объектов исследования представлены субстанциями, а часть – только лекарственными формами (капсулами, таблетками, растворами)?

3) В разделе 2.5.1 указывается, что для приготовления раствора мебеверина (0,1 г/мл) используется субстанция этого вещества, но среди объектов исследования (раздел 2.2.1) упоминаются только капсулы мебеверина. Каким образом готовился указанный раствор?

4) В ряде рисунков (например, в рис. 49-51 приложения) отсутствует указание единиц измерения концентрации аналита на оси абсцисс. В каких единицах в данном случае выражается концентрация?

В качестве замечания можно отметить то, что в диссертации отмечены единичные орфографические и пунктуационные ошибки, а также не вполне удачные в стилистическом отношении выражения, носящие, как представляется, случайный характер.

Высказанные вопросы и замечания не касаются научной идеи диссертации, её основных положений и выводов, поэтому не снижают общего научно-теоретического и практического уровня данной работы.

**Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования в науке и практики**

Результаты диссертации, выполненной Константиновой П.С., имеют важное значение для науки и практики химико-токсикологического анализа и могут использоваться при токсикокинетических исследованиях лекарственных веществ, для повышения объективности доказательства отравлений наркотическими и психотропными соединениями и для предотвращения получения ложноположительных и недостоверных результатов медицинского освидетельствования.

### **Заключение**

В диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке подходов к выявлению перекрестных влияний лекарственных веществ при клинической лабораторной диагностике употребления психоактивных веществ. Учитывая все вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что 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.

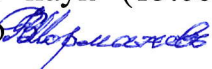
Отзыв на диссертационную работу Константиновой Полины Сергеевны заслушан и обсуждён на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 25 от 27 мая 2025 г.

Заведующий кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
305004, Российская Федерация, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3  
тел.: +7 999 745 0222; e-mail: lekso82@yandex.ru  
доктор фармацевтических наук (14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент



Квачахия Лексо Лорикович

Профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
305004, Российская Федерация, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3  
тел.: 8-(471)-258-13-23; e-mail: r-wladimir@ya.ru  
доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор



Владимир Камбулатович Шорманов

Подписи доцента Квачахия Лексо Лориковича и профессора Шорманова Владимира Камбулатовича заверяю:

Начальник управления персоналом и кадровой работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Наталья Николаевна Сорокина

« 30 » мая 2025 г.

