

ОТЗЫВ

на автореферат 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» Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

В клинической лабораторной диагностике широко применяются иммунохроматографические методы анализа, в частности, экспресс-тесты используют в качестве предварительного испытания на первом этапе освидетельствования, 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, для определения наличия или отсутствия определенной группы токсикантов и направленности дальнейшего исследования материала. Несмотря на очевидные достоинства такой диагностики, есть вероятность получения ложноположительных результатов, в частности из-за возможных кросс-реакций, в случае присутствия в биообъектах лекарственных препаратов или их метаболитов, которые имеют в своей структуре характерные фрагменты, вступающие во взаимодействие с антителами, нанесенными на тест-полоски.

Ложноположительные результаты могут дискредитировать человека, привести к ограничению в правах. В связи с этим 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 обусловлена тем, что в нем впервые было проведено систематизированное исследование влияния нативных молекул и метаболитов ряда лекарственных веществ, которые могут вызывать перекрестные реакции в иммунохимическом анализе и ложноположительные

результаты при клинической лабораторной диагностике на факт употребления психоактивных веществ. На основе проведенного исследования составлен перечень лекарственных средств, нативные молекулы и метаболиты которых могут вызывать перекрестные реакции и влиять на результаты предварительного иммунохимического анализа, что определяет теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 15 научных работах, в том числе в 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 4 статьи в издании, включенном в международные базы Scopus и PubMed, доложены на многочисленных конференциях в том числе профильных: Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы химической безопасности в сфере фармацевтической и медицинской науки и практики», посвященной 50-летию кафедры токсикологической химии (Пермь, 2022); «Первой конференции по химико-токсикологическим исследованиям в Приволжском Федеральном округе» (Тольятти, 2023); Научно-практической конференции «Джанелидзе-ские чтения – 2024» (Санкт-Петербург, 2024).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебные процессы ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. Получены акты внедрения в практику работы химико-токсикологических лабораторий НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, ГБУЗ «Городская наркологическая больница No 1» и ГБУ «КОНД».

Среди достоинств работы следует отметить ее высокий научно-технический уровень. Автор, используя современные химико-аналитические подходы, разрабатывает новые методики анализа, при этом хорошо ориентируясь в вопросах фармакологии, фармакокинетики и метаболизма лекарственных препаратов. Данная работа, безусловно, актуальна для развития методологической базы фармакологического и криминалистического анализа.

Диссертация соответствует 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.

Имеются вопросы и замечания:

1. По Вашему мнению, с чем связана высокая эффективность и селективность работы гиалуронидазы на образцах волос (например, для мебеверина) по сравнению с другими ферментами?

2. В работе одним из перечисленных методов для определения исследуемых веществ в экстрактах указан ВЭЖХ-ДМД. С практической точки зрения, имеются ли какие-либо ограничения в его применении для рутинных исследований биологических объектов в области клинической токсикологии?

3. С Вашей точки зрения, с чем связано снижение степени экстракции фенилэфрина из комплекса “кровь+вещество” после использования ферментативного гидролиза по сравнению с прямой экстракцией органическим растворителем?

4. Для метода ВЭЖХ-МС/МС, детекция веществ проводилась путем сравнения полученных данных (спектров) с данными библиотеки. По каким параметрам проводилось подтверждение (доказательство) подлинности веществ?

5. Одним из валидационных параметров подлежащих контролю является исследование влияния матрицы на процесс детекции анализируемых веществ в пробах. Проводилось ли данное исследование для всех биологических объектов, указанных в работе? Если так, то какая матрица показала наибольшее влияние на процесс идентификации аналитов и какой эффект наблюдался - подавление или потенцирование сигнала вещества?

Все высказанные вопросы носят уточняющий характер и не снижают общую положительную оценку работы.

В диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке методик и алгоритма для выявления перекрестных влияний лекарственных веществ при клинической лабораторной диагностике употребления психоактивных веществ и снижению риска получения недостоверных результатов исследований.

Таким образом, судя по представленному автореферату, 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.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети "Интернет" моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.2.063.01.

Эксперт-аналитик компании «Селвита Сервисес», кандидат фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

«09» июня 2025 г.

Слустовская Ю. В.
/ Slustovskaia Iuliia

Организация доклинических контрактных исследований «Селвита Сервисес»
/ Preclinical contract research organisation "Selvita Services"

30-392, Польша, Краков, ул. Бобжиньского 14/ 30-348, Poland, Krakow,
Bobrzynskiego 14

E-mail: iuliia.slustovskaia@selvita.com

Телефон: +7 909 585 39 22

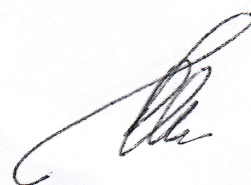
ОТЗЫВ

на автореферат 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» Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

В клинической лабораторной диагностике широко применяются иммунохроматографические методы анализа, в частности, экспресс-тесты используют в качестве предварительного испытания на первом этапе освидетельствования, 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, для определения наличия или отсутствия определенной группы токсикантов и направленности дальнейшего исследования материала. Несмотря на очевидные достоинства такой диагностики, есть вероятность получения ложноположительных результатов, в частности из-за возможных кросс-реакций, в случае присутствия в биообъектах лекарственных препаратов или их метаболитов, которые имеют в своей структуре характерные фрагменты, вступающие во взаимодействие с антителами, нанесенными на тест-полоски.

Ложноположительные результаты могут дискредитировать человека, привести к ограничению в правах. В связи с этим 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 обусловлена тем, что в нем впервые было проведено систематизированное исследование влияния нативных молекул и метаболитов ряда лекарственных веществ, которые могут вызывать перекрестные реакции в иммунохимическом анализе и ложноположительные



результаты при клинической лабораторной диагностике на факт употребления психоактивных веществ. На основе проведенного исследования составлен перечень лекарственных средств, нативные молекулы и метаболиты которых могут вызывать перекрестные реакции и влиять на результаты предварительного иммунохимического анализа, что определяет теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 15 научных работах, в том числе в 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 4 статьи в издании, включенном в международные базы Scopus и PubMed, доложены на многочисленных конференциях в том числе профильных: Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы химической безопасности в сфере фармацевтической и медицинской науки и практики», посвященной 50-летию кафедры токсикологической химии (Пермь, 2022); «Первой конференции по химико-токсикологическим исследованиям в Приволжском Федеральном округе» (Тольятти, 2023); Научно-практической конференции «Джанелидзе-ские чтения – 2024» (Санкт-Петербург, 2024).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебные процессы ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. Получены акты внедрения в практику работы химико-токсикологических лабораторий НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, ГБУЗ «Городская наркологическая больница No 1» и ГБУ «КОНД».

Среди достоинств работы следует отметить ее высокий научно-технический уровень. Автор, используя современные химико-аналитические подходы, разрабатывает новые методики анализа, при этом хорошо ориентируясь в вопросах фармакологии, фармакокинетики и метаболизма лекарственных препаратов. Данная работа, безусловно, актуальна для развития методологической базы фармакологического и криминалистического анализа.

Диссертация соответствует 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.

Имеются вопросы и замечания:

1. По Вашему мнению, с чем связана высокая эффективность и селективность работы гиалуронидазы на образцах волос (например, для мебеверина) по сравнению с другими ферментами?

2. В работе одним из перечисленных методов для определения исследуемых веществ в экстрактах указан ВЭЖХ-ДМД. С практической точки зрения, имеются ли какие-либо ограничения в его применении для рутинных исследований биологических объектов в области клинической токсикологии?

3. С Вашей точки зрения, с чем связано снижение степени экстракции фенилэфрина из комплекса "кровь+вещество" после использования ферментативного гидролиза по сравнению с прямой экстракцией органическим растворителем?

4. Для метода ВЭЖХ-МС/МС, детекция веществ проводилась путем сравнения полученных данных (спектров) с данными библиотеки. По каким параметрам проводилось подтверждение (доказательство) подлинности веществ?

5. Одним из валидационных параметров подлежащих контролю является исследование влияния матрицы на процесс детекции анализируемых веществ в пробах. Проводилось ли данное исследование для всех биологических объектов, указанных в работе? Если так, то какая матрица показала наибольшее влияние на процесс идентификации аналитов и какой эффект наблюдался - подавление или потенцирование сигнала вещества?

Все высказанные вопросы носят уточняющий характер и не снижают общую положительную оценку работы.

В диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке методик и алгоритма для выявления перекрестных влияний лекарственных веществ при клинической лабораторной диагностике употребления психоактивных веществ и снижению риска получения недостоверных результатов исследований.

Таким образом, судя по представленному автореферату, 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.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети "Интернет" моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.2.063.01.

Эксперт-аналитик компании «Селвита Сервисес», кандидат фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

«09» июня 2025 г.



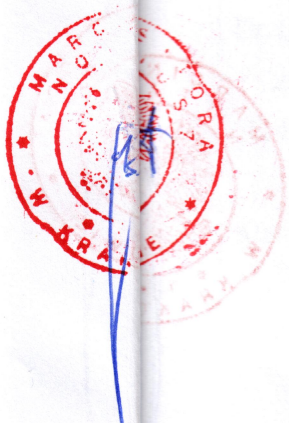
Слустовская Ю. В.
/ Slustovskaia Iuliia

Организация доклинических контрактных исследований «Селвита Сервисес»
/ Preclinical contract research organisation "Selvita Services"

30-392, Польша, Краков, ул. Бобжиньского 14/ 30-348, Poland, Krakow, Bobrzynskiego 14

E-mail: iuliia.slustovskaia@selvita.com

Телефон: +7 909 585 39 22





KANCELARIA NOTARIALNA
SATORA GROUP
SPÓŁKA PARTNERSKA
MARCIN SATORA NOTARIUSZ
IGA KARPETA-OŻÓG NOTARIUSZ
UL. KRÓLEWSKA 57, 30-081 KRAKÓW
WWW.SATORAGROUP.PL NOTARIUSZ@SATORAGROUP.PL
TEL: (12) 637 16 14 REGON 521495870 NIP 677 247 55 68

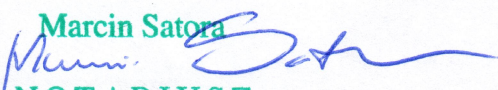
Repertorium A Nr 4388/2025

POŚWIADCZAM ZGODNOŚĆ NINIEJSZEGO ODPISU Z OKAZANYM DOKUMENTEM

Należne opłaty tytułem wynagrodzenia za poświadczenie dokumentu na podstawie § 13 rozporządzenia Ministra Sprawiedliwości w sprawie maksymalnych stawek taksy notarialnej z dnia 28 czerwca 2004 r. (tekst jednolity Dz. U. z 2024 r., poz. 1566) **24,00 zł** oraz podatek od towarów i usług w stawce 23% na podstawie art. 41 ust. 1 i art. 146ef ust. 1 pkt 1) ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (tekst jednolity Dz. U. z 2024 r., poz. 361) w kwocie **5,52 zł**. Łącznie pobrano **29,52 zł**.

Kraków, dnia 9 czerwca 2025 roku.



Marcin Satora

NOTARIUSZ