

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Комарова Тимофея Николаевича, выполненной на тему «Методологические основы биоаналитических исследований препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции», 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 доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Одной из важнейших задач отечественной системы здравоохранения во время пандемии COVID-19 являлось своевременное обеспечение населения качественной медицинской помощью. Разработка и регистрация лекарственных средств противовирусного действия, имеющих направленное действие против коронавируса, были необходимы для проведения этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции. С этой целью Правительством РФ был принят ряд мер, позволивший обеспечить производство ряда важнейших препаратов на территории России. Вместе с тем, данный процесс был бы затруднителен без обеспечения проведения научных разработок данной группы лекарственных средств с учетом риск-ориентированного подхода. В связи с этим обеспечение проведения фармакокинетических исследований рассматриваемых препаратов, в т. ч. и аналитической части, на высоком научно-методическом уровне, является важнейшей задачей, имеющей высокий приоритет для государства.

### **Цель исследования**

Целью диссертационного исследования Т. Н. Комарова является разработка и систематизация методологических подходов к проведению биоаналитических исследований лекарственных средств, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна проведенного исследования заключается в алгоритмизации ряда этапов разработки биоаналитических методик и представления их в виде блок-схем, имеющих широкий спектр практического применения. Предложены авторские подходы к выбору внутреннего стандарта при проведении биоаналитических исследований и разработки программы градиентного элюирования. Систематизированы и обобщены подходы к выбору способов пробоподготовки, разработке параметров хроматографического исследования и детектирования.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В результате проведения исследования разработано несколько биоаналитических методик, являющихся практической основой предложенных методологических подходов. Впервые разработаны методики совместного определения фавипиравира и гидроксцитидина (активного метаболита молнупиравира) в плазме крови. Изучена фармакокинетика ряда лекарственных средств, причем фармакокинетика инфузионной лекарственной формы фавипиравира при различных режимах дозирования, комбинированных пероральных препаратов молнупиравира и фавипиравира, фавипиравира и цинка глюконата изучены впервые в мире. Практическое внедрение результатов исследования заключается в применении положений, изложенных в работе, в научно-образовательной деятельности ряда российских и зарубежных вузов, деятельности разработчиков и контрактно-исследовательских организаций при планировании клинических исследований, однако наиболее важным результатом практического внедрения, на наш взгляд, является включение результатов исследования в регистрационные досье, которые легли в основу процедуры регистрации изучаемых лекарственных препаратов на территории Российской Федерации с последующим их включением в действующие клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению новой коронавирусной инфекции.

Основные положения диссертационной работы 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. По теме исследования опубликовано 26 научных работ, среди которых 20 статей в изданиях, включенных в наукометрическую базу данных Scopus, в том числе 16 статей в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованные ВАК Минобрнауки России, а также главы в двух монографиях. Личный вклад автора составляет более 90%.

Отмечая высокий уровень рассматриваемой диссертации, хотелось бы задать автору ряд вопросов:

1. Изучали ли вы возможность обратной конверсии метаболитов для исследуемых веществ, например, для гидроксцитидина, по которому оценивалась фармакокинетика молнупиравира?
2. В нормативной документации ЕАЭС не отмечена необходимость оценки степени извлечения. В чем состоит практический смысл оценки данного валидационного параметра с помощью предлагаемого Вами подхода?

Вопросы носят дискуссионный характер и не снижают научной ценности рассматриваемой работы.

Диссертация Комарова Тимофея Николаевича на тему «Методологические основы биоаналитических исследований препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченным научным трудом, в котором решена важная научная проблема, позволяющая оптимизировать проведение аналитического этапа фармакокинетических исследований лекарственных средств, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции, что имеет высокое социально-экономическое значение для государства. По актуальности, теоретической и практической значимости, научной новизне диссертация полностью 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 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), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Комаров Тимофей Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Ректор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология), профессор, академик РАН

Кохлов Александр Леонидович



*[Signature]*  
2024 года

*Стоднисса А.А. Кохлова*  
*ученый секретарь совета,*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЯГМУ)  
150000, Россия, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5  
Телефон: +7 (485) 230-5641, +7 (485) 272-9142, Электронная почта: rector@ysmu.ru