

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор, начальник управления научной политики

ФГБОУ ВО «Московский государственный

университет имени М. В. Ломоносова»,

член-корреспондент РАН, д.ф.-м.н., профессор



Федянин А.А.

» сентябрь 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы
Карнаковой Полины Константиновны на тему «Биоаналитические
исследования инновационных препаратов – производных малоновой
кислоты», 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 исследований

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) и
ишемическая болезнь сердца (ИБС) – распространенные заболевания,
характеризующееся высокой медико-социальной значимостью и вносящие
существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности во всем мире.
Несмотря на существующие подходы к лечению МАЗБП и ИБС,
сохраняется необходимость разработки новых препаратов, воздействующих
на ключевые звенья патогенеза данных заболеваний.

Производные малоновой кислоты – малобен и этмабен – достаточно изученные в ходе доклинических исследований соединения, обладающие выраженной антистеатозной и кардиопротективной активностью. Поскольку данные соединения ранее не изучались клинически, разработка биоаналитических методик для их количественного определения в биологических образцах человека является необходимым этапом проведения фармакокинетических исследований и разработки новых лекарственных препаратов.

Цель диссертационного исследования Карнаковой Полины Константиновны – разработка и валидация биоаналитических методик количественного определения производных малоновой кислоты малобена и этмабена в плазме крови человека для последующей оценки фармакокинетических параметров препаратов на основе малобена и этмабена в рамках проведения фазы I клинических исследований новых лекарственных препаратов. Данная цель исследования была полностью реализована путем выполнения всех поставленных задач, а именно:

1. Разработать биоаналитическую методику количественного определения малобена в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) и провести ее валидацию в соответствии с действующими регуляторными требованиями.

2. Провести количественное определение малобена в образцах плазмы крови добровольцев, включенных в клиническое исследование фазы I лекарственного препарата, содержащего малобен, на основании изученных концентраций малобена в образцах плазмы крови добровольцев рассчитать фармакокинетические параметры малобена в рамках клинического исследования фазы I лекарственного препарата малобена.

3. Разработать биоаналитическую методику количественного определения этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС и провести ее валидацию в соответствии с действующими регуляторными требованиями.

4. Провести количественное определение этмабена в образцах плазмы крови добровольцев, включенных в клиническое исследование фазы I лекарственного препарата, содержащего этмабен, на основании изученных концентраций этмабена в плазме крови добровольцев рассчитать фармакокинетические параметры этмабена в рамках фазы I клинического исследования лекарственного препарата этмабена.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Карнаковой П. К. впервые разработаны ВЭЖХ-МС/МС-методики количественного определения малобена и этмабена в образцах плазмы крови человека для проведения биоаналитических исследований. Разработанные методики продемонстрировали свою пригодность для количественного определения малобена и этмабена в образцах плазмы крови человека в рамках проведения фармакокинетических исследований новых препаратов на основе ПМК. Впервые были определены концентрации малобена и этмабена в биообразцах добровольцев, а также оценены фармакокинетические параметры малобена и этмабена в рамках фазы I КИ.

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

В диссертационной работе представлены подходы к проведению исследований производных малоновой кислоты, а именно подходы к разработке и валидации методик количественного определения малобена и этмабена в образцах плазмы крови человека с использованием современного метода инструментального анализа – ВЭЖХ-МС/МС. Представлен подход к выбору аналитических диапазонов биоаналитических методик при анализе инновационных веществ при отсутствии сведений об их фармакокинетике.

Получены первые результаты оценки фармакокинетики малобена и этмабена у человека.

Подходы к проведению фармакокинетических исследований препаратов на основе малобена и этмабена использованы в научно-исследовательской деятельности ИЛ ЦККЛС ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Результаты исследований фармакокинетики препаратов малобена и этмабена у здоровых добровольцев использованы в научно-исследовательской деятельности Центра экспериментальной фармакологии СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 27.05.2026 г.). Предложенные методологические основы и подходы к разработке, описанные в настоящей работе, внедрены в научно-практическую деятельность исследовательского центра Общества с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (акт внедрения от 22.09.2025 г.). Методики определения малобена и этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХМС/МС внедрены в образовательный процесс на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии в рамках дисциплин «Фармацевтическая химия» и «Токсикологическая химия»; результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии (акт внедрения от 02.04.2026 г.).

Личный вклад автора

Карнаковой Полине Константиновне принадлежит ведущая роль в проведении экспериментальных исследований, анализе и обобщении полученных результатов. Лично автором была проведена разработка двух биоаналитических ВЭЖХ-МС/МС-методик (методики количественного определения малобена и методики количественного определения этмабена в плазме крови человека), их валидация, проведение анализа испытуемых образцов от здоровых добровольцев, а также обработка полученных результатов. Вклад автора является основополагающим и составляет не менее 90%.

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

Высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-селективным детектированием является методом выбора при проведении биоаналитических исследований во всем мире, в связи с чем данный метод анализа был выбран автором диссертационной работы для проведения исследования.

Все этапы исследования были проведены в соответствии с актуальной на территории Российской Федерации нормативной документацией, а именно Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.), а также на основании рекомендаций зарубежной нормативной документации (Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2012; Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи опубликованы в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованные ВАК Минобрнауки России, из которых 3 статьи опубликованы в изданиях, включенных в наукометрическую базу данных Scopus.

Общая характеристика диссертационной работы

Работа изложена на 172 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 31 рисунком и 39 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (2 главы) и заключения, списка литературы, включающего 145 источников (из них 64 источника – на иностранных языках), приложения.

Анализ диссертации по главам

Во введении представлены актуальность и степень разработанности темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературных источников по теме диссертационной работы. Дана фармакологическая характеристика малоновой кислоты и ее производных, приведено описание малобена как антистеатозного средства и этмабена как средства для лечения ишемической болезни сердца, представлены данные о доклинических исследованиях данных веществ, а также обзор опубликованных методик определения малобена и этмабена.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов, которые были использованы при проведении диссертационного исследования.

Третья глава отражает результаты разработки и валидации методик количественного определения малобена и этмабена в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Далее в данной главе представлены результаты апробации данных разработанных и валидированных методик, а именно: результаты анализа испытуемых образцов плазмы крови от здоровых добровольцев, участвующих в I фазах клинических исследований препаратов малобена и этмабена, последующий расчет фармакокинетических параметров, построение фармакокинетических профилей для лекарственных препаратов малобена и этмабена при различных режимах введения, изучение дозовой пропорциональности.

В заключении представлены обобщенные выводы согласно поставленным задачам исследования.

Автореферат полностью отражает результаты исследования.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертационная работа Карнаковой Полины свидетельствует о глубоком погружении соискателя в тему исследования, как в части

биоаналитической информации, так и в понимании механизмов реализации фармакологических эффектов производных малоновой кислоты. Тщательно и корректно выполнен блок аналитических разработок и исследований. Проведена первичная оценка фармакокинетики малобена и этмабена при однократном и многократном приеме внутрь.

При общей положительной оценке представленной диссертации, возник ряд замечаний и вопросов, касающихся полученных впервые результатов изучения фармакокинетики препаратов и носящих дискуссионный характер.

1. Какова, на Ваш взгляд, природа второго пика концентраций гидрофильного малобена при однократном приеме? Ведь энтерогепатическая циркуляция свойственная липофильным соединениям. Таблетки малобена не предусматривали двухфазного высвобождения?

2. Как рассчитывался объем распределения препаратов? Для малобена он составил от 3-х до 7 тысяч литров, что невероятно для гидрофильной молекулы. Учитывалась ли его малая биодоступность при расчетах?

3. Каковы Ваши предположения о небольшом (до 60 л) объеме распределения этмабена, характеризующегося как липофильное соединение?

4. В тексте диссертации присутствует некоторое количество фактологических и технических ошибок. Так, автор описывает анализ малобена, прометазина и этмабена в холостых образцах (стр. 74,76,108); допускает наличие двух фаз элиминации малобена (стр. 124); не поясняет, какие именно средние величины (среднее арифметическое или медиана) представлены в таблицах и графиках, из-за чего данные не сходятся; ошибочно подписаны дозы этмабена как дозы малобена на рис. 29.

Однако, несмотря на перечисленные замечания и возникшие вопросы, представленное исследование можно охарактеризовать как объемный, глубокий и творческий труд по разработке биоаналитических методик и изучению фармакокинетики новых препаратов – производных малоновой кислоты.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты проведенного диссертационного исследования представляют практический интерес для отечественной фармацевтической отрасли в рамках обеспечения фармакотерапии заболеваний сердца и печени.

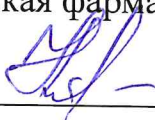
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа **Карнаковой Полины Константиновны** на тему: «Биоаналитические исследования инновационных препаратов – производных малоновой кислоты» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В данной диссертационной работе представлено решение одной из актуальных научных задач фармацевтической науки, а именно изучение биоаналитических аспектов исследования препаратов малобена и этмабена.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа **Карнаковой Полины Константиновны** 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, 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Карнакова Полина Константиновна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (протокол № 9 от «_31_» августа 2026 г.).

Заведующая кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор фармацевтических наук
(14.04.02. Фармацевтическая химия, фармакогнозия,
14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология), профессор

 Каленикова Елена Игоревна

«_01_» __сентября__ 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

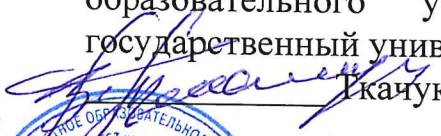
Телефон: +7 (495) 939-10-00

e-mail: info@rector.msu.ru

сайт: <https://msu.ru/>

Подпись Калениковой Елены Игоревны подтверждаю

Декан факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Академик РАН

 Ткачук Всеволод Арсеньевич

