

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Карнаковой Полины Константиновны «Биоаналитические исследования инновационных препаратов – производных малоновой кислоты», представленную 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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), из-за высокой распространенности в мире (по разным оценкам ею страдает каждый четвертый человек в мире), становится одной из самых быстро прогрессирующих причин смертности, связанных с патологией печени. И хотя НАЖБП не является самостоятельной причиной летальности в статистике, но ее наличие тесно сопряжено с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, которые по данным ВОЗ по числу летальных случаев занимают первое место в мире среди всех других патологий.

Диссертационное исследование Карнаковой П.К., посвященное биоаналитическим разработкам таких производных малоновой кислоты как этмабен и малобен, ранее синтезированных в лабораториях Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, можно рассматривать как естественный и крайне необходимый этап. Следует отметить, что в университете проводится планомерная поэтапная работа по возведению производных малоновой кислоты в ранг лекарственных средств. В настоящее время завершены этапы

фармакологического скрининга и эти производные рассматриваются как перспективные лекарственные средства: этмабен – для лечения ишемической болезни заболеваний сердца, а малобен рассматривают как потенциальное средство для терапии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени.

Препараты, содержащие малобен и этмабен, ранее не применялись у человека в терапевтических целях, а их фармакокинетика у человека до настоящего времени не изучалась. В связи с этим при проведении клинических исследований и изучении фармакокинетики данных соединений у человека возникает необходимость в разработке биоаналитических методик, пригодных для количественного определения малобена и этмабена в образцах плазмы крови человека.

Цель диссертационного исследования

Целью работы является разработка и валидация методик количественного определения производных малоновой кислоты малобена и этмабена в биологической матрице человека методом высокoeffективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием для последующего изучения фармакокинетики новых лекарственных препаратов на основе малобена и этмабена. Цель и задачи диссертационного исследования автором были четко сформулированы. После выполнения значительного объема экспериментальных исследований цель была достигнута путем выполнения всех поставленных задач.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые представлены основные подходы к разработке биоаналитических методик определения производных малоновой кислоты на примере малобена и этмабена в образцах плазмы крови человека.

В рамках апробации разработанных и валидированных методик определения малобена и этмабена в плазме крови человека был впервые произведен расчет фармакокинетических параметров для отечественных препаратов малобена и этмабена в процессе проведения первой фазы клинических испытаний.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертационной работе Карнаковой П. К. представлены биоаналитические аспекты работы с производными малоновой кислоты на примере малобена и этмабена, где объектами исследования служили биообразцы добровольцев. Автором описаны теоретические подходы к выбору условий хроматографического разделения для проведения биоаналитического исследования, к разработке параметров масс-селективного детектирования, к выбору аналитических диапазонов для производных малоновой кислоты, при изучении их фармакокинетического поведения у человека.

Предложенные подходы внедрены в научно-исследовательской деятельности ИЛ ЦККЛС ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, результаты исследований фармакокинетики 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 биоаналитических методик внедрены в научно-практическую деятельность исследовательского центра Общества с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (акт внедрения от 22.09.2025 г.). Разработанные методики определения и результаты исследования внедрены в образовательный процесс и в научно-исследовательскую деятельность кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии в рамках дисциплин «Фармацевтическая химия» и «Токсикологическая химия» (акт внедрения от 02.04.2026 г.). Все три акта внедрения, доказывающие практическую значимость, размещены в приложении к диссертации.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Разработанные и валидированные методики определения малобена и этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС могут быть использованы для изучения фармакокинетики препаратов малобена и этмабена при проведении клинических исследований, а также в терапевтическом лекарственном мониторинге для обеспечения эффективности и безопасности терапии ишемической болезни сердца и метаболически-ассоциированной жировой болезни печени в рамках подходов персонализированной медицины.

Личный вклад автора

Карнаковой П. К. самостоятельно проведена разработка и валидация методик определения малобена и этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС, анализ испытуемых образцов от здоровых добровольцев в процессе проведения первой фазы клинических исследований препаратов малобена и этмабена, а также статистическая обработка полученных результатов. Автором лично написан текст диссертации и автореферата, а

также она лично принимала участие в научных конференциях. Личный вклад автора составляет не менее 90%.

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

Высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-селективным детектированием является «золотым стандартом», при проведении биоаналитических исследований во всем мире, в связи с чем данный метод анализа, характеризующийся высокой прецизионностью, был выбран автором в качестве базового для проведения исследования.

Важно отметить, что работы выполнены 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.).

Выводы сформулированы четко, грамотно и полностью отражают результаты исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 3 статьи в издании, включенном в международную базу данных Scopus. Публикационная активность автора полностью соответствует требованиям ВАК. Разнообразна география выступлений Карнаковой П.К. на различных научных форумах – это Владикавказ, Москва, Санкт-Петербург, Томск, Чимкент – города, в которых диссертант доложил результаты своей работы.

Общая характеристика диссертационной работы

Работа изложена на 172 страницах компьютерного набора, хорошо проиллюстрирована и содержит 31 рисунок. Экспериментальные данные обобщены в 39 таблицах. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, одной главы, посвященной описанию материалов и методов исследования и смысловой главы, в которой приведены результаты и их обсуждение. Кроме того, в соответствии с требованиями ГОСТа Р 7.0.11-2011, она содержит заключение, список используемых сокращений и обозначений, список литературы, включающий 145 источников (из них 64 источника – на иностранных языках) и приложение.

Анализ диссертации по главам

Во *введении* отражены актуальность темы исследования и степень ее разработанности, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования, а также отражены методология и методы исследования, степень достоверности и апробация работы, личный вклад соискателя, сформулированы положения, выносимые на защиту. Во *введении* отмечено, что работа выполнялась в рамках тематики государственного задания «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Малобен, таблетки 60 мг у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 125061106909-6, контракт № 056-03-2025-080/1 от 15 апреля 2025 г.), что свидетельствует о важности проведенного исследования.

В *первой главе* представлен литературный обзор по теме диссертационной работы, состоящий из четырех разделов. Представлено описание малоновой кислоты и перечислены перспективы использования производных малоновой кислоты в фармакотерапии. Приведено описание малобена как антистеатозного средства и этмабена как средства для лечения ишемической болезни сердца, представлены данные о доклинических

исследованиях. Необходимо отметить, что в этой главе уделено большое внимание информации по опубликованным методикам определения малобена и этмабена, в том числе методом ВЭЖХ в биообъектах лабораторных животных, описаны ограничения методик и доказана необходимость разработки аналитического подхода для определения исследуемых производных малоновой кислоты в биообразцах человека.

Во *второй главе* приведена информация о материалах и методах исследования. Глава содержит два больших блока, каждый из которых разделен на три части и подробно описывает все экспериментальные процедуры, относящиеся к малобену (разделы 2.1-2.3) и этмобену (разделы 2.4-2.6). Глава занимает 32 страницы, весь эксперимент описан очень подробно, что позволяет полностью его повторить.

В *третьей главе* представлены результаты исследований по разработке и валидации методики определения малобена и методики определения этмабена в плазме крови человека и их обсуждение. Глава содержит четыре больших раздела:

3.1 описывает особенности разработки условий масс-селективного детектирования, хроматографического разделения, подходы к выбору аналитических диапазонов для каждого из анализируемых веществ при исследовании их фармакокинетики у человека, которая ранее не изучалась.

3.2 посвящен результатам валидации разработанных биоаналитических методик определения малобена и этмабена, проведенных согласно требованиям актуальной нормативной документации;

3.3. и 3.4 связаны с апробацией разработанных и валидированных ВЭЖХ-МС/МС методик для исследования фармакокинетики при однократном и многократном дозировании малобена и этмобена, соответственно. В этих разделах приведены результаты анализа испытуемых образцов здоровых добровольцев и расчет фармакокинетических параметров в рамках I фаз клинических исследований.

Эта глава снабжена большим числом табличного материала, систематизирующего результаты исследования.

В *заключении* представлены общие результаты и выводы согласно ранее задачам диссертационного исследования. Сформулированные выводы обобщают результаты проведенного исследования и доказывают, что цель, поставленная в диссертационной работе достигнута.

Содержание автореферата полностью отражает результаты исследования.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Выполненное диссертационное исследование представляет важный этап по трансляции, проводимых в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете научных исследований, в реальную клиническую практику. Разработанные диссертантом методики определения двух исследуемых производных малоновой кислоты в образцах плазмы крови добровольцев валидированы по всем необходимым показателям. Автором доказана пригодность биоаналитических методик путем оценки селективности, правильности и прецизионности, степени извлечения, линейного диапазона нижнего предела количественного определения, матричного эффекта и эффекта переноса пробы, различных видов стабильности.

Диссертационная работа объемная, добротна выполненная, статистически выверенная и содержит хорошую доказательную базу в виде хроматограмм, рисунков и таблиц. Материал, изложен грамотным языком с адекватным употреблением научной терминологии. Работа заслуживает высокой оценки как по содержанию, так и по уровню оформления.

При изучении работы возник ряд вопросов к соискателю, которые необходимо обсудить.

1. Какие сорбенты были опробованы в процессе оптимизации хроматографического разделения?
2. В качестве внутреннего стандарта в разработанных методиках обоснован выбор прометазина, который является производным фенотиазина. Какие еще кандидаты были испытаны для использования в качестве внутреннего стандарта?
3. На с. 68 в диссертационной работе приведены предполагаемые структуры ионов-прекурсоров для малобена и этмабена и фрагментных ионов, однако эта информация отсутствует для внутреннего стандарта. Каковы ваши предположения?
4. Поскольку в качестве базового выбран метод ВЭЖХ, было бы целесообразно в отдельном разделе отразить параметры пригодности хроматографической системы. Эти параметры частично приведены в обобщенном виде на с. 70 для обоих объектов исследования. Каковы были различия в пригодности хроматографической системы при сравнении разработанных методик для малобена и этмабена? В целом, раздел по оптимизации условий хроматографического разделения следовало расширить, продемонстрировав как изменяются параметры пригодности в зависимости от выбранных условий.
5. Нельзя согласиться с выражением на с. 22, что в малобене и этмабене наряду с ароматическими фрагментами и амидными группами присутствуют карбонильные группы.

Некоторые комментарии по оформлению работы.

1. В главе «Материалы и методы» материал изложен последовательно в следующем порядке – сначала все относительно малобена (оборудование, реактивы, приготовление растворов и т.д.), а затем аналогичная информация по этмобену. Такое структурирование

привело к повтору и увеличению объема диссертации. Целесообразно было бы информацию в этой главе излагать в обобщенном виде.

2. В формулах ионов-прекурсоров на С. 68 и 69 следовало использовать знак «минус», а не дефис.
 3. В «Содержании» пропущена ссылка на главу 3 «Результаты исследования и их обсуждение».
 4. В работе имеются незначительные опечатки и неудачные выражения, ряд рисунков, например, первый, следовало укрупнить.
- Вопросы и комментарии не носят принципиального характера и не влияют на ее положительную оценку.

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 котором предложено решение важной научной задачи по разработке методик анализа лекарственных веществ в биообъектах и апробированию их при проведении клинических исследований.

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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Профессор кафедры химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор Селиванова И. А.



«01» сентября 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Почтовый адрес: 119048, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7(917)504-77-55

e-mail: irinaselivanova@yandex.ru



Ирина Селиванова
2 сентября 2026 г.