



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А  
вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров  
Санкт-Петербург, 197022  
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03  
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007  
ИНН 7813045875; КПП 781301001

26.02.2026 № 13-312

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Санкт-Петербургский  
государственный химико-  
фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор  
фармацевтических наук, профессор



**И.А. Наркевич**

«25» февраля 2026 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы *Яичкова Ильи Игоревича* на тему «Создание новых подходов к разработке методик для определения нестабильных соединений в биологических объектах при проведении доклинических исследований лекарственных средств», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### Актуальность проведенных исследований

В ходе доклинических исследований новых лекарственных средств необходимо определять ключевые фармакокинетические параметры, а также изучать особенности выведения и распределения активных веществ. Для этого разрабатываются специальные биоаналитические методики. Иногда исследуемые соединения или их метаболиты оказываются химически нестабильными в биологических образцах. К их числу относятся сложные эфиры, амиды, глюкурониды, производные пирокатехина, тиолы и другие

соединения. Кроме того, встречаются случаи фотолиза анализируемых веществ. Поэтому после отбора проб необходимо предпринимать специальные меры для предотвращения разложения таких соединений.

Биоаналитические методики используются не только для изучения фармакокинетики лекарственных препаратов, но и для оценки их эффективности. Например, при разработке ингибиторов моноаминоксидазы типа В необходимо аналитически подтверждать увеличение уровня дофамина в экстрапирамидной системе. Данное соединение содержит в структуре пирокатехиновый фрагмент, способный легко окисляться до производного орто-хинона.

Целостной концепции разработки биоаналитических методик для определения химически нестабильных соединений в биологических образцах ранее не разрабатывалось. Это подчёркивает актуальность анализируемого диссертационного исследования.

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

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.4.2 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия, пункту 4 «Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, экологофармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы».

#### **Связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Исследование выполнено в соответствии со Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации № 1495– р от 7 июня 2023 г.). Работы по созданию новых биоаналитических методик и выполнению фармакокинетических исследований кандидатов в

лекарственные препараты являются частью государственных заданий Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы» № 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17 и «Разработка лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний» №1022051600008-9-3.1.5;3.2.22, гранта Министерства просвещения Российской Федерации «Разработка инновационного лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II» № 073-00077-21-02 (№ реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006) и государственного задания Министерства просвещения Российской Федерации «Разработка нового лекарственного средства для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе ингибитора моноаминоксидазы» (номер реестровой записи 720000Ф.99.1.БН62АА12000).

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и**

#### **ВЫВОДОВ**

Новизна диссертационного исследования заключается в том, что на основе выполненных Яичковым И.И. экспериментов впервые сформулирована комплексная концепция разработки биоаналитических методик для определения нестабильных веществ в биологических жидкостях, экскрементах, органах и тканях лабораторных животных.

В рамках работы автором предложен методологический подход для изучения профиля метаболитов нестабильных кандидатов в лекарственные препараты и кандидатов в лекарственные препараты, образующих нестабильные метаболиты, у лабораторных животных.

Автором впервые разработаны и внедрены 16 биоаналитических методик количественного определения 3-(2-бутил-5-хлор-1H-имидазол-4-ил)-N-[4-метокси-3-(трифторметил)-фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамид (далее- R004) и его метаболитов, 5-[5-(трифторметил)-1,2-

оксазол-3-ил]-фуран-2-сульфонамида (далее - TFISA) и его метаболитов, 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида (далее - ODASA) и его метаболитов в биоматериале крыс и кроликов. По результатам данных экспериментов разработан методологический подход, позволяющий сократить объём валидационных тестов биоаналитических методик для плазмы и крови разных видов животных, а также для органов и тканей одного вида лабораторных животных без ущерба для точности и воспроизводимости результатов. Для кандидата в лекарственные препараты под шифром R004 разработаны меры, предотвращающие его гидролиз в плазме, экскрементах, органах и тканях. Впервые исследована стабильность ароматических производных N-гидроксисульфонамида в различных биологических объектах, и определены оптимальные условия для предотвращения их распада.

Для изучения экскреции соединений, продукт разложения которых не является метаболитом кандидата в лекарственный препарат, предложен способ их косвенного определения. Он был успешно применён для изучения выведения N-гидроксиметаболитов селективных ингибиторов карбоангидразы II типа с мочой и калом у лабораторных крыс.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Выполненные автором исследования позволили сформулировать оригинальную концепцию для разработки методик количественного определения нестабильных соединений в биологических объектах лабораторных животных. В рамках данной концепции для плазмы, цельной крови, органов, тканей и экскрементов были разработаны отдельные алгоритмы создания биоаналитических методик. Также предложен научно обоснованный методологический подход, позволяющий уменьшить количество валидационных испытаний одинаковых биоаналитических методик для схожих биологических матриц. Это позволяет оптимизировать

работу биоаналитических лабораторий с сохранением воспроизводимости методик и достоверности результатов.

С применением разработанных автором методик проведены исследования фармакокинетики в рамках ДКИ кандидатов в лекарственные препараты под шифром R004, TFISA и ODASA.

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» и ООО «Квинта-аналитика Ярославль».

Материалы, полученный в ходе выполнения диссертации, внедрены в учебный процесс кафедр фармацевтического профиля ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина».

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнены постановка целей и задач, выбор объектов и методов исследования, обзор научной литературы, разработка дизайна экспериментов и всего исследования. Соискатель самостоятельно осуществил разработку и валидацию всех описанных в диссертации биоаналитических методик, анализ испытуемых образцов, полученных от лабораторных животных, а также статистическую обработку экспериментальных данных. Ему принадлежит ведущая роль в оформлении результатов исследования в виде научных публикаций, заявок на патенты, обсуждении полученных результатов на конференциях и их внедрении в практическую деятельность биоаналитических лабораторий и учебный процесс высших учебных заведений.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов**

Результаты доклинических исследований фармакокинетики кандидатов в лекарственные препараты под шифрами R004, TFISA и ODASA могут быть использованы для выбора дизайна первой фазы клинических испытаний данных соединений.

Во внедрении предложенной концепции разработки методик для количественного определения нестабильных соединений в биоматериале животных могут быть заинтересованы ведущие российские биоаналитические лаборатории, такие как ООО «Экзакте Лабс», ООО «Центр фармацевтической аналитики» и другие.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Материалы диссертационной работы дают возможность заключить, что методы исследования выбраны логично в соответствии с поставленными задачами. Исследование проведено на высоком научно-техническом уровне с использованием современного и высокоточного метода — высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, который соответствует поставленным экспериментальным задачам. Использованное в работе аналитическое оборудование имеет действующие сертификаты поверки, что говорит об обеспечении прослеживаемости к эталонам.

Все разработанные аналитические методики прошли полную валидацию в соответствии с требованиями российских и международных нормативных документов. Статистическая обработка данных проведена корректно с применением специализированного и широко известного программного обеспечения.

Выводы и практические рекомендации базируются на статистически обработанных результатах, полученных на достаточной выборке и соответствуют поставленным целям и задачам. Научные положения, сформулированные по итогам экспериментов, имеют важное прикладное

значение для развития фармацевтической науки и решают фундаментальную научную задачу по реализации подходов к биоаналитическому изучению нестабильных потенциальных лекарственных кандидатов. Можно констатировать, что достоверность результатов и выводов возражений не вызывает.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационного исследования были апробированы на 8 всероссийских и международных конференциях. По результатам работы было опубликовано 28 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 13 статей в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, 2 патента на изобретения, 8 статей в сборниках конференций и 2 учебных пособия.

### **Оценка содержания работы, ее завершенность**

Диссертационная работа Яичкова Ильи Игоревича характеризуется последовательностью и логичностью изложения, целостностью данных, а также направленностью исследований на решение поставленных задач.

Диссертация состоит из 395 страниц машинописного текста и включает в себя введение, обзор научной литературы, описание используемых материалов и методов исследования, а также шесть глав, в которых подробно изложены результаты проведенных экспериментов, и шесть приложений. Диссертантом обработано и обобщено значительное количество литературного материала – библиография включает в себя 378 источников, из которых 311 на иностранных языках.

**Во введении** автор обосновал актуальность темы, сформулировал цель и задачи исследования, обосновал научную новизну, практическую значимость работы и представил основные положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** - обзор литературы. В первой части рассматриваются результаты доклинических исследований кандидата в лекарственные препараты под шифром препарата R004 для лечения ревматоидного артрита, а также обсуждаются ингибиторы карбоангидразы и ингибиторы MAO. Далее описаны преимущества и недостатки ранее разработанных методов для определения моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов. В главе проведён анализ основных подходов к получению профиля метаболитов лекарственных средств и валидации биоаналитических методик на биологических образцах животных. Перечислены ключевые группы нестабильных соединений, приведены примеры конкретных веществ и методы их стабилизации. По содержанию и заключению первой главы можно судить о необходимости решения задач, поставленных в диссертации, и актуальности исследования.

**Вторая глава** описывает материалы и методы исследования. В начале главы представлен дизайн работы. Затем перечислены использованное оборудование, стандартные образцы, реагенты и расходные материалы. Далее описывается порядок приготовления основных и рабочих растворов аналитов и внутренних стандартов, калибровочных образцов и образцов контроля качества. Для валидации методик была выбрана оптимизированная схема, соответствующая требованиям ЕАЭС и руководства ICH M10. Также описан дизайн исследований по изучению связи с белками, идентификации метаболитов кандидатов в лекарственные препараты, их фармакокинетики и фармакодинамики. В конце главы приведены данные статистических расчётов.

**Третья глава** содержит результаты идентификации основных продуктов биотрансформации кандидатов в лекарственные препараты: 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-бензолсульфонамида, TFISA, ODASA, R004. После проведённых экспериментов автором был разработан методологический подход к идентификации метаболитов лекарственных препаратов, содержащих лабильные функциональные группы или способных

образовывать нестабильные метаболиты, в биологическом материале животных.

**Четвёртая, пятая и шестая главы** содержат результаты разработки биоаналитических методик и исследования фармакокинетики кандидатов в лекарственные препараты под шифрами R004, TFISA и ODASA, соответственно. Для каждого нестабильного аналита подробно описан процесс подбора стабилизатора. Валидация идентичных методик для плазмы или крови крысы и кролика, а также органов и тканей крыс выполнена по разработанной автором сокращённой схеме.

**В седьмой главе** описан процесс разработки методики определения моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов в тканях мозга крыс. Подбор антиоксиданта для производных пирокатехина в пробах был выполнен с помощью сокращённого объёма скрининговых тестов, выбранного после исследований кандидатов в лекарственные препараты R004, TFISA и ODASA. Результаты валидации методики и ISR-теста испытуемых образцов доказали правильность выбранных мер. Методика прошла апробацию в ходе фармакодинамического исследования новых ингибиторов моноаминооксидазы S9 и S13. Также проанализированы основные преимущества этой методики по сравнению с ранее предложенными аналогами.

**Восьмая глава** обобщает и систематизирует результаты всех выполненных экспериментов. Приводится обоснование перечня, порядка и объёма испытаний по подбору стабилизатора, описываются алгоритмы разработки методик для плазмы, цельной крови, органов, тканей и экскрементов животных. Далее описывается способ изучения экскреции нестабильных соединений, предусматривающий их косвенное количественное определение по продуктам разложения. Для выбора сокращённого объёма валидации идентичных биоаналитических методик предложена схема принятия решений.

В **заключении** отражены основные итоги выполненного исследования. Даны рекомендации по практическому использованию полученных результаты.

Работа содержит **6 приложений**, в которых приведены результаты статистической обработки исследований биотрансформации кандидатов в лекарственные препараты, их фармакокинетические параметры после многократного введения и подробные данные по их распределению по органам и тканям крыс, примеры хроматограмм, результаты изучения стабильности основных и рабочих растворов аналитов, а также копии актов внедрения.

Автореферат полностью соответствует структуре и содержанию диссертации. В нём отражены результаты решения всех задач, поставленных в диссертации. На основании информации из автореферата можно однозначно сделать вывод о достижении цели диссертационной работы в полном объеме.

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертации в учебных целях**

В диссертации детально описываются нюансы разработки методик количественного определения нестабильных соединений в биологических объектах с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Их изучение может быть полезно при подготовке специалистов фармацевтического профиля. Результаты данной работы рекомендованы к внедрению в программы учебных дисциплин «фармацевтическая химия» и «токсикологическая химия» для студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация». Материалы диссертации были использованы при создании двух учебных пособий.

**Пожелания, замечания и вопросы, возникшие при оценке работы.**

Диссертационная работа Яичкова И.И. демонстрирует высокий уровень планирования эксперимента, владения автором основными приемами и методами биоаналитических исследований, а также современными физико-химическими методами анализа. В работе использована современная научная терминология.

В целом выполненное исследование оценивается положительно, однако при рассмотрении работы Яичкова И.И. возникли следующие **вопросы**:

1. Почему при проведении валидационных испытаний не оценивали валидационный параметр «специфичность» (раздел 2.5.)?
2. Таблица 2.6. Почему образцы при исследовании катехоламинов и их метаболитов хранили при температуре «не выше -20 °С»? Чем обусловлен данное температурное значение? Есть ли данные об исследовании динамики профиля метаболитов катехоламинов при температуре глубокой заморозки «- 80° С» или « -15 °С»?
3. На стр. 93 автор утверждает, что для стабилизации OXSA-M1 и предотвращения его разложения к пробе плазмы нужно добавить 10% раствор аскорбиновой кислоты или 10% натрия тиосульфата. Исследовал ли автор влияние стабилизаторов на метаболиты, на возможность химической трансформации?
4. Для извлечения целевых аналитов использовали метанол (в подавляющей части экспериментов), в т.ч. и с целью осаждения белков. Почему не проводилось изучение осаждающей способности других широко известных растворителей, например, ацетонитрила, который автор использовал только для получения гомогенатов экскрементов потенциального лекарственного кандидата с шифром R004?
5. Рисунок 4.1. (стр.127) «Хроматограмма смеси аналитов и ВС»: в качестве ВС для метаболитов R004-M1 и R004-M2 выбран 4СА (4-хлоранилин), который имеет с целевыми аналитами одинаковое время удерживания (как и в случае ВС для основного кандидата R004). Однако общепринятый аналитический подход к выбору внутреннего

стандарта подразумевает его хорошее разделение с целевым аналитом. Даже с учетом масс-спектрометрического детектирования, почему автором был нарушен этот базовый принцип?

6. Не совсем понятна логика автора, когда он предполагает и оценивает возможный ресинтез отдельных целевых аналитов из метаболитов в биологической жидкости. Чем она обусловлена? И если это возможно, то можно рассматривать это как положительный момент фармакокинетики, как с точки зрения аналитики, так и с точки зрения пролонгированности действия?
7. Для всех анализируемых аналитов при испытании стабильности автор использует физиологический раствор для экстракции наряду с органическим растворителем. При этом результаты и выводы во всех случаях останавливаются на последующем выборе органического растворителя. Автор приводит ссылки на литературу, которые свидетельствуют о возможности использования физиологического раствора. Но, по моему субъективному мнению, результаты автора и подтверждают ошибочность этой теории. Почему автор решил придерживаться использования этого экстрагента для всех целевых аналитов, если выбор в пользу органического растворителя очевиден?
8. Использование аскорбиновой кислоты в качестве стабилизатора, как одного из базовых антиоксидантов, известно очень давно и не только в биоаналитических исследованиях. Однако автор для стабилизации плазмы крови рекомендует именно тот стабилизатор. Автор исследовал другие кандидаты в стабилизаторы или ограничился только рекомендациями литературы? Если исследовал, то сколько и какие?

Также необходимо высказать некоторые *замечания*, которые возникли по ходу ознакомления с результатами работы и их изложением:

1. В разделе 2.3.4. «Приготовление основных и рабочих растворов» детально описано приготовление растворов внутренних стандартов,

однако не приводится принятый автором подход по их выбору и нет ссылки на литературу, которая регламентировала бы данный выбор.

2. В этом же разделе 2.3.4. говорится о приготовлении растворов метаболитов, однако их перечень и характеристика не приводится. Далее по тексту автор спорадически касается данного вопроса, однако эти данные не системны и логика изложения теряется.
3. В разделе 3.5 (стр. 121), который посвящен методологии идентификации продуктов биотрансформации в принципе, ошибочно указано, что «...выполнения указанных экспериментов проводилось обнаружение метаболитов R004 в...». Это создает ошибочное мнение, что раздел посвящен только одному кандидату.
4. Рисунок 3.18 «Схема выявления необходимости стабилизации...» имеет незавершенный вид: часть важных стадий не детализирована, нет конкретизации. Фраза «стабилизация образцов животных...» диссонирует с общепринятой терминологией (видимо, автор ошибся и имел в виду «...образцов проб животных»).
5. Согласно Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», термин «специфичность» означает однозначную оценку методикой анализа в «...присутствии других соединений в биологическом образце», а термин «селективность» - «...в присутствии компонентов образца». Единственное место в работе, где автор говорит о «специфичности» методики на стр. 133, несколько диссонирует с вышеприведенной терминологией. Тем более учитывая, что автором был проделан значительный пласт работы по выбору, доказательству и синтезу метаболитов.

Необходимо отметить, что обнаруженные недостатки не носят системный характер и не многочисленны, а большинство из них можно

рассматривать как рекомендации для дальнейших исследований. Вопросы дискуссионны, а сделанные замечания не влияют на достоинства, практическую значимость диссертационной работы и на ее общую положительную оценку.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Яичкова Ильи Игоревича на тему «Создание новых подходов к разработке методик для определения нестабильных соединений в биологических объектах при проведении доклинических исследований лекарственных средств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований была поставлена и решена значимая научно-практическая проблема определения нестабильных аналитов в биологических пробах лабораторных животных на этапе доклинических испытаний лекарственных препаратов.

По актуальности, степени научной новизны, уровню и объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Яичкова Ильи Игоревича соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Яичков Илья Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Яичкова Ильи Игоревича был заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7.1 от «18» февраля 2026 г.).

Присутствовало на заседании 11 человек. Результаты голосования «за» - 11 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Начальник Испытательной лаборатории  
(Центр контроля качества лекарственных средств),  
профессор кафедры фармацевтической химии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор фармацевтических наук  
(3.4.2. - Фармацевтическая химия, фармакогнозия),

доцент

«25» февраля 2026 года

Тернинко Инна Ивановна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Почтовый адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. профессора Попова, 14, литера А

Телефон Тернинко И.И. 8(812)499-39-00 (доб. 3300, 3301)  
E-mail Тернинко И.И.: [inna.terninko@pharminnote.ru](mailto:inna.terninko@pharminnote.ru)

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

