

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук.

аттестационное дело № 74.01-07/115-2025

решение диссертационного совета от 18 марта 2026 г. № 5

О присуждении Яичкову Илье Игоревичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Создание новых подходов к разработке методик для определения нестабильных соединений в биологических объектах при проведении доклинических исследований лекарственных средств» по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 15 января 2026 г. (протокол заседания N 1/1) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г.).

Яичков Илья Игоревич, 1993 года рождения, гражданин Российской Федерации, окончил ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2016 году по специальности 33.05.01 «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2019 году окончил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по кафедре клинической фармакологии с курсом ИПДО по направлению подготовки 33.06.01 «Фармация» в ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология на тему «Разработка методик количественного определения в плазме и проведение фармакокинетических исследований лекарственных препаратов микофеноловой кислоты, метилдопы и мебеверина, содержащих потенциально нестабильные функциональные группы» защитил в 2019 году диссертационном совете Д208.008.02, созданном на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук выполнена в Институте фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Работает научным сотрудником Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»; по совместительству работает младшим научным сотрудником Института фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Хохлов Александр Леонидович** - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ректор, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», кафедра фармацевтической технологии, заведующий кафедрой;

Жердев Владимир Павлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией;

Шохин Игорь Евгеньевич - доктор фармацевтических наук, общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики», генеральный директор
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, утвержденным исполняющим обязанности ректора, доктором фармацевтических наук, профессором Наркевичем Игорем Анатольевичем и подписанным начальником испытательной лаборатории (Центр контроля качества лекарственных средств), профессором кафедры фармацевтической химии, доктором фармацевтических наук, доцентом Тернинко Инной Ивановной, указала, что диссертационная работа Яичкова Ильи Игоревича на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, выполненная на тему: «Создание новых подходов к разработке методик для определения

нестабильных соединений в биологических объектах при проведении доклинических исследований лекарственных средств» является научно-квалификационной работой, в которой 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 ФГАОУ ВО 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.

На автореферат поступили отзывы от:

Родина Игоря Александровича, доктора химических наук, заведующего лабораторией масс-спектрометрии, профессора кафедры аналитической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»;

Макарова Вадима Альбертовича, доктора фармацевтических наук, заведующего лабораторией биомедицинской химии федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»;

Зырянова Сергея Кенсариневича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;

Шимановского Николая Львовича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева Института биомедицины (МБФ) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кравченко Дмитрия Владимировича, доктора химических наук, заместителя директора по науке ООО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия»;

Мурашева Аркадия Николаевича, доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника, руководителя отдела биологических испытаний ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук;

Ших Евгении Валерьевны, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директора Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Даниленко Людмилы Михайловны, доктора фармацевтических наук, профессора, профессора кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзыве доктора химических наук, профессора Родина И.А. и доктора биологических наук, профессора Мурашева А.Н. содержится по одному вопросу уточняющего характера.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются широко известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из ведущих научных направлений, разрабатываемых данным университетом, соответствует профилю представленной диссертации.

По результатам исследования автором опубликовано 28 работ, в том числе 13 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 8 статей в сборниках конференций, 2 патента на изобретения и 2 иные публикации по теме исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Разработка и валидация методики количественного определения моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов в тканях мозга крыс с помощью ВЭЖХ-МС/МС/ А.Л. Хохлов, **И.И. Яичков**, М.К. Корсаков, И.Н. Каграманян, Н.Н. Вольхин, С.С. Петухов, В.Е. Зайкова // **Acta Biomedica Scientifica**. -2024. -Т.9, №1.- С.177-191. - DOI: 10.29413/ABS.2024-9.1.18.

2. Identification and synthesis of metabolites of the new antiglaucoma drug / A.L. Khokhlov, **I.I. Yaichkov**, M.K. Korsakov, S.A. Ivanovsky, M.K. Korsakov, M.A. Alexeev, O.A. Gasilina, N.N. Volkhin, S.S. Petukhov // **Research Results in Pharmacology**. -2024. -V.10, №1. -P. 53–66. - DOI: 10.18413/rrpharmacology.10.431.

3. Разработка и валидация методики количественного определения 5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-фуран-2-сульфонамида и его метаболитов в плазме лабораторных животных/ **И.И. Яичков**, М.К. Корсаков, А.А. Шетнев, Н.Н. Вольхин, С.С. Петухов // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2024. – Т.13, №3. -С.219–230. - DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-3-1771.

4. Identification and synthesis of metabolites of the new 4,5-dihydroisoxazol-5-carboxamide derivate / A.L. Khokhlov, **I.I. Yaichkov**, M.A. Alexeev, M.K. Korsakov, A.A. Shetnev, S.A. Ivanovsky, N.N. Volkhin, S.S. Petukhov, E.A. Vasilyeva // **Research Results in Pharmacology**. – 2024. -V.10, №2. - P. 83–95. – DOI: 10.18413/rrpharmacology.10.482.

5. Изучение фармакокинетики нового производного изоксазола на крысах с применением ВЭЖХ-МС/МС для анализа проб крови/ **И.И. Яичков**, А.Л. Хохлов, М.К. Корсаков, В.Е. Зайкова, О.Э. Лазарянц // **Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств**. - 2024. -Т.14, №3. -С. 304–316. - DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-3-304-316.

Общий объем публикаций составляет 18,65 печатных листа.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая концепция создания методик для определения нестабильных веществ в биологических жидкостях, экскрементах, органах и тканях лабораторных животных;

предложен методологический подход для идентификации продуктов биотрансформации нестабильных соединений и стабильных соединений, потенциально образующих химически неустойчивые метаболиты, в биоматериале животных;

предложены алгоритмы разработки методик для определения соединений, неустойчивых к разложению, в различных биологических объектах животных;

доказана пригодность методик количественного определения R004 (3-(2-бутил-5-хлор-1H-имидазол-4-ил)-N-[4-метокси-3-(трифторметил)-фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамид) и его основных метаболитов, TFISA (5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-фуран-2-сульфонамида) и

его основных метаболитов, ODASA (4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида) и его основных метаболитов в биологических жидкостях, экскрементах, органах и тканях животных для проведения фармакокинетических исследований;

доказана применимость методики количественного определения моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов в тканях мозга крысы для изучения фармакодинамики лекарственных препаратов для терапии болезни Паркинсона;

введены количественные и качественные показатели для сопоставления структуры метаболитов и их синтезированных субстанций в процессе их идентификации в образцах лабораторных животных.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана обоснованность и практическая ценность разработанной концепции создания методик для определения нестабильных соединений в биологических объектах лабораторных животных;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных и высокоселективных физико-химических методов анализа, главным из которых является высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием;

изложены минимальный перечень и последовательность экспериментов по подбору мер для стабилизации легкоразлагающихся соединений в биопробах; алгоритмы разработки методик для измерения концентрации химически неустойчивых аналитов в плазме, цельной крови, экскрементах, органах и тканях лабораторных животных; подходы к валидации биоаналитических методик на этапе доклинических исследований лекарственных средств;

раскрыто противоречие, касающееся необходимости добавления антиоксидантов к образцам мозга крыс для обеспечения стабильности норадреналина, адреналина, допамина, а также 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты;

изучено влияние различий ферментных систем плазмы крови разных видов животных и разных органов и тканей одного вида животных на химическую устойчивость некоторых аналитов в биопробах;

проведена модернизация способа предотвращения разложения моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов, содержащих в структуре пирокатехиновый фрагмент, в пробах тканей мозга крыс.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены методики количественного определения R004, TFISA, ODASA совместно с их основными метаболитами в биологических объектах крыс и кроликов, методика количественного определения моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов в тканях мозга крыс, а также подходы к созданию методик анализа нестабильных соединений в биоматериале лабораторных животных в деятельность лабораторий Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», ООО «Квинта-аналитика Ярославль»;

определены перечень, объем и порядок проведения экспериментов по подбору стабилизатора для химически неустойчивых соединений в различных биологических объектах при разработке методик их количественного определения;

созданы способ исследования экскреции нестабильных соединений, продукт разложения которых не является метаболитом изучаемого кандидата в лекарственный препарат; методологический подход для сокращения объема испытаний при валидации одинаковых методик для плазмы и крови разных видов животных, а также разных органов и тканей одного вида животных;

другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: по результатам исследования автором опубликовано 28 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 13 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 8 статей в сборниках научных конференций, 2 патента на изобретения и 2 иные публикации по теме работы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано сертифицированное, внесённое в реестр средств измерений и поверенное аналитическое оборудование. Все разработанные методики прошли валидацию в соответствии с требованиями Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» и международного руководства International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M10. Расчёт фармакокинетических параметров выполнен с помощью программы R v. 3.3.2 (модуль Bear v. 2.7.7). Для обработки результатов экспериментов статистическими методами

применялось широко используемое программное обеспечение (программы Statsoft Statistica 10.0.1011, Microsoft Excel 2016).

теория базируется на анализе данных российских и зарубежных научных публикаций, общее количество которых составило 378 источников, из них 313 в англоязычных изданиях;

идея основывается на результатах анализа проблемных вопросов разработки методик определения соединений в биологических объектах по данным отечественных и зарубежных научных исследований вышеуказанной тематики;

использованы методы исследования, такие как эксперимент, обобщение и систематизация. Для разработки биоаналитических методик применялась высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Подготовку проб биологических объектов осуществляли методами осаждения белков и форменных элементов, разведения и гомогенизации. При расчёте фармакокинетических параметров кандидатных лекарственных препаратов и их метаболитов использовался внемоделный подход.

Личный вклад соискателя состоит в:

проведении анализа научных публикаций по вопросу определения нестабильных соединений в образцах различных биологических объектов (включает 378 источников, в том числе 313 на иностранном языке);

определении цели, задач и дизайна диссертационной работы, объектов исследования (кандидатов в лекарственные препараты R004, TFISA, ODASA и катехоламиновых нейромедиаторов), методов исследования;

проведении экспериментов по разработке биоаналитических методик определения R004, TFISA, ODASA, моноаминовых нейромедиаторов совместно с их метаболитами, их валидации, анализе испытуемых образцов, полученных от крыс и кроликов в ходе доклинических исследований;

статистической обработке результатов экспериментов по изучению фармакокинетики новых кандидатов в лекарственные препараты R004, TFISA и ODASA и фармакодинамики новых селективных ингибиторов моноаминооксидазы типа Б и фармакодинамики (программы Statsoft Statistica 10.0.1011, пакет R v. 3.3.2 (модуль Bear v. 2.7.7), Microsoft Excel 2016), обсуждении полученных результатов на конференциях и их внедрении в практическую деятельность;

разработке новой концепции создания методик для определения нестабильных веществ в биологических жидкостях, экскрементах, органах и тканях лабораторных животных;

написании диссертационной работы, автореферата, подготовке публикаций и патентов на изобретение по теме диссертации.

Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования и практического внедрения результатов. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты, и полностью 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 (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023, приказом № 0787/Р от 24.05.2024), 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.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов уточняющего характера, на которые соискатель, Яичков Илья Игоревич, дал исчерпывающие ответы.

На заседании 18 марта 2026 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно-практической проблемы по разработке методик для определения нестабильных соединений в биологических объектах лабораторных животных, имеющей существенное значение для отечественной фармацевтической науки и практики, присудить Яичкову Илье Игоревичу ученую степень доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, из 21 человека, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали: «за» - 19, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председательствующий
зам. председателя диссертационного совета
доктор фармацевтических наук, профессор



Горячев Андрей Борисович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Дёмина Наталья Борисовна

19 «марта» 2026 г.