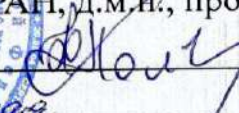


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

 Ю. С. Полушин

2024 года



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Безвуляк Екатерины Игоревны на тему: «Клинико-лабораторная оценка методов терапевтического лекарственного мониторинга иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации сердца», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

#### Актуальность темы выполненной работы

Оптимизация лабораторных технологий количественного определения эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца является несомненно актуальным направлением научных исследований. Сегодня по данным ВОЗ, 50% проводимой фармакотерапии является неэффективной, а нежелательные лекарственные реакции занимают 4–6 позиции в структуре смертности во всем мире. Эверолимус обладает узким терапевтическим интервалом, высокой токсичностью, выраженной вариабельностью фармакокинетических параметров. Кроме того, учитывая, что эверолимус относится к иммуносупрессивным лекарственным средствам, основным показанием для применения которого выступает трансплантация органов, эффективность терапии наряду с безопасностью является жизненно необходимой. Эти характеристики позволяют отнести препарат к группе лекарственных средств, подлежащих обязательному лекарственному мониторингу.



В современных лабораториях для выполнения лабораторного контроля за терапией эверолимусом используются две конкурирующие технологии: иммунохимический метод и высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектированием. Каждый метод обладает рядом преимуществ и недостатков. Однако, «золотой стандарт» с клинических и лабораторных позиций для проведения терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса до сих пор не определен.

Таким образом, диссертационное исследование, направленное на оценку аналитического смещения результатов количественного определения эверолимуса при использовании разных технологий, и клинической информативности лабораторных исследований каждого метода является несомненно актуальным и своевременным.

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

Новизна данного исследования не вызывает сомнений. Автором впервые выполнена клиничко-лабораторная сравнительная оценка различных методов определения концентрации эверолимуса в крови реципиентов сердечного трансплантата, а именно иммунохимического метода и высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией посредством оценки смещения лабораторных результатов и сопоставления клинических данных, полученных при использовании каждого метода.

По итогам экспериментальной части работы было продемонстрировано, что использование масс-спектрометра с системой ионизации «электроспрей» с технологией термической фокусировки в качестве детектора позволяет упростить этап предварительной подготовки образцов к анализу и сократить время. Модифицированный протокол предварительной подготовки цельной крови к анализу успешно прошел валидацию и внедрен в клиническую практику.

В работе на примере эверлимуса впервые было рассчитано аналитическое смещение лабораторных результатов, полученных при использовании иммунохимического анализа и высокоэффективной жидкостной



хроматографии с масс-селективным детектированием, и составило 29% в меньшую сторону для последнего. Кроме того, путем корреляционного анализа была обнаружена положительная связь между базовым уровнем концентрации в пробе и процентом завышения, полученным при измерении иммунохимическим методом, что является крайне важным моментом и требует дальнейших исследований.

В диссертационном исследовании впервые показано, что выбор в пользу высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для проведения лекарственного мониторинга эверолимуса, наряду с иммунохимией, позволяет снизить риски развития острого клеточного отторжения сердечного трансплантата в 4,8 раз, частоту инфекционных осложнений в 2,3 раза, а также улучшить течение болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных автором диссертации результатов работы**

Результаты представленной диссертационной работы имеют большое значение для понимания фундаментальных основ лабораторных методов терапевтического лекарственного мониторинга, демонстрируют влияние принципа метода на результаты, а соответственно на принятие клинического решения и отдаленные клинические результаты, показывают важность тщательного выбора лабораторного метода при наличии альтернативных технологий для клинических исходов.

Представленные в работе данные являются основой и мотивом для расширения поля исследования, спектра лекарственных средств, проведения научных исследований качества терапевтического лекарственного мониторинга других препаратов «критической дозы».

Сформулированные автором практические рекомендации имеют существенное научно-практическое значение для врачей клинической лабораторной диагностики, клинических фармакологов, трансплантологов и специалистов в области лекарственной токсикологии.



## **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Безвуляк Е.И. достоверны и обоснованы. Диссертационная работа выполнена с соблюдением этических норм проведения научных исследований, что подтверждается одобрением этического комитета.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обусловлены подробным анализом теоретической базы по изучаемой проблеме, тестированием модифицированной методики на соответствие международным требованиям (Bioanalytical method validation. Guidance for Industry, 2018), соблюдением рекомендаций Института по клиническим и лабораторным стандартам, регламентирующих проведение сравнительных испытаний двух лабораторных технологий с использованием проб пациентов (CLSI EP09C ED3:2018), стандартизированным подходом к обследованию пациентов на протяжении всего времени исследования, достаточностью объема и спектра обследования исследуемых лиц, а также грамотным анализом полученных данных с использованием современных математических методов обработки и статистических методов анализа.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация Безвуляк Екатерины Игоревны изложена в традиционном стиле на 115 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение),



заключения, выводов практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и библиографического указателя, включающего 139 источника (57 отечественных и 82 зарубежных). Работа иллюстрирована 27 рисунками и 22 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, охарактеризованы ее научная новизна и практическая ценность, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту, личный вклад автора.

Обзор литературы в полной мере отражает современное состояние проблемы, акцентирует внимание на требующих решения вопросах, обосновывает содержание и логику исследования. В главе рассмотрена актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности и значение трансплантации сердца в оказании помощи пациентам с терминальной стадией ХСН. Представлены современные научные данные о возможностях терапевтического лекарственного мониторинга иммуносупрессантов, об особенностях фармакокинетики эверолимуса и месте препарата в структуре иммуносупрессивной терапии пациентов с сердечным трансплантатом.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлена клиническая характеристика пациентов – 15 реципиентов сердечного трансплантата, наблюдающиеся на протяжении 4 лет, во время которых принимали в структуре иммуносупрессивной терапии эверолимус. Диссертантом подробно изложены лабораторные методы количественного определения эверолимуса в крови, а также методы обследования пациентов. В завершении главы описаны статистические и математические методы исследования, используемые в работе.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований. Представлены результаты валидации модифицированной методики определения концентрации эверолимуса в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, расчета величины аналитического смещения между результатами, полученными разными



методами, а также итоги клинической апробации использования в течение 2 лет для каждого метода.

Глава «Обсуждение» содержит собственный взгляд автора взгляд на изучаемую проблему, результаты исследования и сопоставление полученных данных с результатами других исследователей, отражены направления, требующие дальнейшего изучения.

В заключение автор обобщает результаты и рассматривает перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Диссертационная работа завершается шестью выводами, практическими рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы, которые корректны, научно обоснованы и логично завершают работу.

Список литературы и оформление соответствует действующим правилам и ГОСТу.

Автореферат написан согласно требованиям ВАК Минобразования РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической лабораторной диагностики**

Теоретическая значимость диссертационного исследования Безвуляк Е.И. определяется тем, что полученные данные расширяют представление о клинико-лабораторной характеристике методов терапевтического лекарственного мониторинга иммуносупрессантов и отражает влияние выбора лабораторного метода для проведения контроля за эффективностью и безопасностью фармакотерапии на клинические исходы.

Практическая ценность исследования обусловлена модификацией, валидацией и внедрением в лабораторную и клиническую практику аналитической методики определения концентрации эверолимуса в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-селективным детектированием.

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



Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей клинической лабораторной диагностики, кардиологов, трансплантологов, токсикологов, а также в учебном процессе кафедр клинической лабораторной диагностики.

Результаты научной работы уже внедрены в учебный процесс кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России в виде лекции «Лабораторные методы терапевтического лекарственного мониторинга», «Диагностические возможности высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в клинической практике», программ постдипломного профессионального образования «Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики», а также практику работы центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Замечания и вопросы по работе**

Принципиальных замечаний по существу самого диссертационного исследования, его дизайну и содержанию автореферата Безвуляк Е.И., нет. Однако, какие необходимы усилия для того, чтобы ваши практические рекомендации вошли в клинические рекомендации?

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Безвуляк Екатерины Игоревны на тему: «Клинко-лабораторная оценка методов терапевтического лекарственного мониторинга иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации сердца», является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по научному обоснованию применения высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием для проведения терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца, что позволяет улучшить клинические исходы, а также модифицирована, валидирована и внедрена в клиническую



практику аналитическая методика количественного определения эверолимуса в цельной крови, что имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики и клинической медицины.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Безвуляк Екатерина Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины и Научно-методическим центром молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 203 от 22 мая 2024 года.

Директор Научно-методического центра  
молекулярной медицины МЗ РФ ФГБОУ ВО  
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России  
д.м.н., доцент

Иван Сергеевич Моисеев

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbgmu.ru; <https://www.lspbgmu.ru/ru/>

