

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия

непрерывного профессионального
образования»



К.Б. Мирзаев

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Аникеева Ивана Сергеевича на тему «Оптимизация технологий терапевтического лекарственного мониторинга с использованием метода «высушенней капли», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Аникеева И.С. посвящена оптимизации технологий терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) с использованием метода «высушенней капли». Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) является важным инструментом повышения эффективности и безопасности фармакотерапии, использование которого во многих клинических случаях вызывает ряд трудностей, так как требует достаточно большого количества сыворотки или плазмы крови,

полученных из цельной крови. Поэтому в последнее время все больше внимания уделяется созданию менее инвазивных технологий, использующих достаточно небольшой объем крови, одним из которых является «высущенная капля». Данный способ требует нанесения на специальную бумагу всего несколько капель крови, которая впоследствии высыхает и отправляется в лабораторию на анализ.

Данный способ наиболее простой и минимально инвазивный процесс отбора проб с более удобным способом хранения и транспортировкой биоматериала.

Индивидуализация фармакотерапии с использованием терапевтического лекарственного мониторинга все шире используется в медицинской практике, а метод «высущенной капли» позволит применить терапевтический лекарственный мониторинг в тех клинических случаях, в которых он был затруднен или неприменим в принципе, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Автором были разработаны и даны практические рекомендации по подготовке биологических образцов с использованием технологии «высущенной капли», обеспечивающие достижение приемлемых валидационных характеристик для методов количественного ВЭЖХ-МС/МС определения выбранных лекарственных препаратов.

Диссидентом разработаны новые протоколы сбора, хранения и анализа лекарственных препаратов с использованием «высущенной капли». Разработаны и валидированы новые методы количественного ВЭЖХ-МС/МС определения ивабрадина, ванкомицина, пиперациллина, эферолимуса с использованием «высущенной капли крови» в качестве пробоподготовки. Было выявлено и проанализировано влияние специфических характеристик на

результаты анализов, которые характерны только для метода «высущенной капли».

Значимость полученных результатов соискателем для развития клинической фармакологии

Разработанные протоколы взятия, хранения и анализа биообразцов позволит в дальнейшем исследователям успешно проводить терапевтический лекарственный мониторинг препаратов с использованием метода «высущенной капли», так как данный метод требует малых объемов проб крови, позволяет сократить время анализа, повысить пороги определения лекарственных средств и проводить мониторинг в любых возрастных категориях, как у новорожденных, так и у пожилых.

Разработанный метод количественного ВЭЖХ-МС/МС определения ивабрадина с использование метода «высущенной капли» позволит в дальнейшем успешно производить фенотипирование с использованием «ивабрадинового теста». С помощью чего появится возможность более тщательного мониторирования пациента для подбора персонализированного режима дозирования. Полученные рекомендации по применению новой технологии позволяют проводить исследования и разрабатывать метод «высущенной капли» для других лекарственных препаратов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Представленные результаты получены в ходе грамотно спланированного исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается произведённой полной валидацией количественных методик с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией четырех лекарственных

препаратов (ванкомицин, пиперациллин, эверолимус, ивабрадин) по 6-ти стандартным параметрам и трем новым, характерным только для «высущенной капли». В результатах работы приведены полученные данные по разработке, представлены разработанные и апробированные протоколы взятия и хранения образцов. С помощью данных результатов продемонстрировано влияние специфических характеристик, таких как: эффект гематокрита, объёма капли, места выреза, которые характерны только для данного метода.

Влияние гематокрита было оценено на трех уровнях (0,3; 0,4; 0,5), для нижнего и верхнего концентрационного уровня. Для валидации эффекта объёма провели анализ трех (10, 40, 70 мкл) объёмов при среднем уровне гематокрита (0,4). При валидации однородности капли сравнили результаты, полученные при разных вариантах выреза, капли: из центра капли и с края. При этом каждый параметр валидации включал десятки проб.

Сформулированные в диссертации выводы подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, адекватной статистической обработки полученных данных.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Автором были разработаны и валидированы методы количественного ВЭЖХ-МС/МС определения лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном: эверолимуса, ванкомицина, пиперциллина, используя инновационную методику пробоподготовки «высущенной капли».

В работе оптимизирован метод фенотипирования с использованием «ивабрадинового теста».

Данный метод с помощью ивабрадинового теста с использованием метода «высущенной капли крови» позволил снизить время анализа более чем в 4 раза и повысить чувствительность в 10 раз. Разработанные количественные методы определения лекарственных препаратов с использованием ВЭЖХ-МС/МС для препаратов с узким терапевтическим диапазоном позволяют

сократить время анализа от 2 до 4 раз, а небольшой объем крови, в сочетании с простотой аналитической методикой позволяют сделать этот метод применимым для терапевтического лекарственного мониторинга пиперациллина, ванкомицина и эверолимуса в сложных клинических случаях.

При этом все параметры валидации соответствовали критериям приемлемости, образцы «высушенной капли крови» были стабильны в течение 14 дней при температуре 22°C и 45 °C.

Представленные преимущества позволяют в дальнейшем успешно проводить фенотипирование с использованием «ивабрадинового теста» и ТЛМ для целого ряда сложных клинических случаях.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа «Оптимизация технологий терапевтического лекарственного мониторинга с использованием метода «высушенной капли» соответствует паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология по п.6 Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека, п. 12 Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательных реакций лекарственных средств.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основное содержание диссертационной работы отражено в 10 публикациях, 6 из которых в журналах из Перечня ВАК РФ. Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования,

полученных результатов и их обсуждения, а также включает выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста включает 201 источник литературы из которых 45 отечественных и 156 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками и 18 таблицами.

В первой главе автор на высоком профессиональном уровне с учетом данных современных источников научной литературы привел литературный обзор по теме диссертации, посвящённый актуальности и проблемам терапевтического лекарственного мониторинга. Описаны метод «высушенней капли», а также его преимущества для проведения ТЛМ перед стандартными способами сбора биоматериала, возможности применения данного метода для фенотипирования. Также описаны недостатки данной методики возможные пути их решения, что и проделал автор в своей работе.

В второй главе подробно и детально описаны материалы и методы исследования, представлено используемое оборудование. Описаны способы пробоподготовки, условия хроматографического определения и параметры масс-спектрометрического детектирования пиперациллина, эверолимуса, ивабрадина и ванкомицина. Выбранные автором методы адекватны поставленным задачам, современны, информативны, позволяют достичь поставленные цели.

В третьей и четвертой главе описаны соискателем основные результаты с подробным описанием, приведены в таблицах валидационные параметры, характерные для традиционных способов сбора биоматериала, так и для «высушенней капли». Данные результаты работы подтверждают возможность использования данного метода в терапевтическом лекарственном мониторинге.

Оптимизирован метод фенотипирования с помощью ивабрадинового теста с использованием метода «высушенней капли крови», что позволило

снизить время анализа более чем в 4 раза и повысить чувствительность в 10 раз. Образцы «высушенной капли крови» были стабильны в течение 14 дней при температуре 22°C и 45 °C. Полученные данные позволяют рекомендовать метод «высушенной капли» для проведения фенотипирования CYP3A4 с использованием «ивабрадинового теста» для проведения мониторинга изменения активности данного изофермента у пациентов, получающих его индуктор либо ингибитор в составе плановой фармакотерапии. А также для проведения терапевтического лекарственного мониторинга и оптимизации режима дозирования лекарственных препаратов для различных групп пациентов.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Соответствие содержания авторефера основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Вопросы и замечания

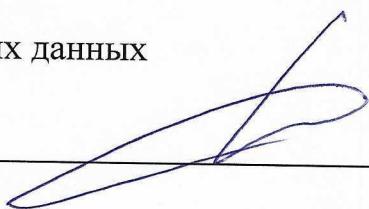
Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Аникеева Ивана Сергеевича на тему «Оптимизация технологий терапевтического лекарственного мониторинга с использованием метода «высущенной капли» на соискание ученой степени кандидата биологических наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор Аникеев И. С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Сычев Дмитрий Алексеевич
доктор медицинских наук (3.3.6)
профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии
имени академика Б.Е. Вотчала,
ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор

Чеботарева Т.А.



Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича
заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор

Чеботарева Т.А.



Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения непрерывного профессионального образования "Российская медицинская академия здравоохранения" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Барrikадная, дом 2/1, строение 1.

Телефон: +7 (499) 252-21-04

E-Mail: rmapo@rmapo.ru

В диссертационный совет 21.2.005.02
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов д. 1)
В аттестационное дело **Аникеева И.С.**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Дмитрий Алексеевич Сычев доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН Ректор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Мирзаев Карин Бадавиевич доктор медицинских наук, доцент Проректор по научной работе и инновациям
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Сычев Дмитрий Алексеевич доктор медицинских наук (3.3.6.), профессор, профессор РАН, академик РАН заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала
Список основных публикаций работников РМАНПО по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Определение фармакокинетических параметров изониазида с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии у пациентов с туберкулезом легких / В. М. Николаев, Н. М. Краснова, С. И. Софонова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 4(76). – С. 52-55. – DOI 10.25789/YMJ.2021.76.12. – EDN KPKLAH. 2. Особенности фармакокинетики и фармакогенетики антибиотиков из группы макролидов (обзор литературы) / А. А. Скрябина, В. В. Никифоров, М. З. Шахмарданов [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2022. – № 1. – С. 11-16. – DOI 10.14427/jipai.2022.1.11. – EDN ORXEJR. 3. Результаты проведения терапевтического лекарственного мониторинга галоперидола у пациентов с алкогольными психозами и шизофренией / Н. В. Баймеева, М. С. Застрожин, Д. А. Сычев [и др.] // Психиатрия. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 23-28. – EDN

WTCKFB.

4. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины / В. В. Архипов, О. А. Горошко, Е. Ю. Демченкова [и др.]. – Москва : Издательство Автономной некоммерческой организации Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2013. – 48 с. – EDN QTWTWD.

5. Федина, Л. В. Клинический случай применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга у пациента с неклапанной фибрillацией предсердий, принимающего ПОАК / Л. В. Федина, И. Н. Сычев, Д. А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2022. – № 2. – С. 39-40. – DOI 10.37489/2588-0527-2022-2-39-40. – EDN UAJKRU.

Адрес ведущей организации

Индекс	125993
Субъект РФ/Зарубежье	Город Москва
город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	2/1. стр. 1
Телефон	(499) 252-21-04
e-mail	rmapo@rmapo.ru
Web-сайт	http://www.rmapo.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждают.

Доктор медицинских наук, доцент
проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна