

Отзыв

Официального оппонента д.м.н., профессора Жердева В.П. на диссертационную работу Жестовской Анны Сергеевны «Активность изофермента СYP 3A4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации фармакотерапии», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидности у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. В связи с этим не ослабевает интерес к изучению этиологии и патогенеза ССЗ, а также возможностям медикаментозной коррекции этого патологического состояния. Учитывая тот факт, что большинство известных лекарственных препаратов метаболизируется при помощи изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP 3A4), а активность этого изофермента снижается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) вследствие развивающейся гипоксии, особый интерес представляют лекарственные средства (ЛС), способные влиять на активность CYP3A4. При этом оценка активности CYP3A4 может способствовать персонализированному выбору как самого ЛС, так и режима его дозирования, что повысит эффективность и безопасность фармакотерапии. Учитывая ранее проведённые исследования о влиянии антиоксидантов на ферментную систему цитохрома P450 и особенно индуцирующего влияния антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на активность CYP3A4 у пациентов с ХСН, дальнейшее исследование влияния Этоксидола на метаболическую функцию печени у пациентов с ХСН представляется особенно актуальным.

Связь выполненной работы с планом соответствующей отрасли науки и практической деятельности

Диссертационная работа Жестовской А.С. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова исследований по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (номер госрегистрации: № 01201168237). Диссертационная работа соответствует шифру специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, а также области исследования согласно пунктам 11 и 18.

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

В работе использована современная методика определения активности СУР3А4 по соотношению 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче (6-Б-ГК/кортизол) - хромато-масс-спектрометрический анализ на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 LC/MS, а также клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования. Результаты полученных лабораторных исследований обработаны с применением адекватных статистических методов. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов, соответствуют целям и поставленным задачам. Достоверность и обоснованность полученных результатов не вызывает сомнений. В практических рекомендациях, полученных на основании лабораторных и инструментальных методов исследования, подчёркнута необходимость оценки уровня активности СУР3А4 для подбора персонализированной терапии у пациентов с ХСН и включения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней, а

также определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурацию – SO_2), концентрации альдостерона для контроля эффективности антиоксидантной терапии.

Основные результаты отражены в 11 печатных работах, из которых 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 1 работа в зарубежном издании, получен 1 патент РФ.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленной диссертационной работе впервые доказана взаимосвязь уровня активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол и концентрациями биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов различных ФК ХСН. Было доказано, что у пациентов ХСН, при применении этоксидаola наблюдается достоверное снижение уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона, сопровождаемое достоверным повышением уровня активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол. Впервые было выявлено повышение уровня парциального давления кислорода (PaO_2) и уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и снижение уровня $PaCO_2$ и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН, вследствие семидневного приёма 100 мг/сутки внутривенно этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе использован перспективный неинвазивный метод оценки активности СYP3A4 по концентрации 6β-гидрокортизол/кортизол, т.к. 6β-гидрокортизол образуется из кортизола исключительно под действием СYP3A4, а это исключает необходимость введения какого-либо ЛС, а значит,

делает метод на 100% безопасным для пациента. При применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное повышение уровня активности СУР3А4, по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН, получавшими стандартную терапию. Таким образом, этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) является индуктором СУР3А4 и оценка активности СУР3А4 цитохрома Р450 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол в динамике позволяет судить о тяжести течения и прогнозе ХСН. Включение в схему стандартной терапии пациентов с ХСН этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней является обоснованным, учитывая улучшение показателей газообмена и повышение толерантности к физической нагрузке.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Жестовской Анны Сергеевны имеет традиционное изложение материала и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающих 230 источников, из них 53 отечественных и 177 зарубежных. Иллюстрирована 9 гистограммами, 3 рисунками, содержит 19 таблиц. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста.

Во введении автор обосновывает актуальность избранной темы, цель и задачи исследования, формулирует основные положения диссертации, подчёркивает научную новизну и практическую значимость проведённой работы. Обзор литературы полностью раскрывает этиологию, патогенез, эпидемиологию, классификацию, лечение и профилактику ХСН, а также роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии и течении ХСН и факторы, влияющие на секрецию альдостерона. Подробно описана роль изофермента СУР3А4 цитохрома Р450 в метаболизме лекарственных

препаратов, применяемых для лечения ХСН. В материалах второй главы представлена клиническая характеристика пациентов и подробно описаны методы исследования и статистической обработки результатов.

Описание результатов собственных исследований занимает значительный объём работы и отвечает поставленным целям и задачам. Полученные автором результаты наглядно продемонстрированы и грамотно статистически обработаны. На основании результатов, полученных в исследовании, сделаны научно обоснованные выводы и даны практические рекомендации, которые целесообразно использовать в реальной клинической практике.

Основные замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет. Встречающиеся стилистические неточности не имеют принципиального характера и не снижают общей положительной оценки работы.

Заключение

Диссертация Жестовской Анны Сергеевны «Активность изофермента СУР 3А4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации фармакотерапии», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - повышение эффективности персонализированной терапии пациентов с ХСН за счёт включения в схему стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), что имеет важное значение для клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов,

представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук (14.03.06),
профессор, заведующий лабораторией
фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
125315 Москва, улица Балтийская дом 8
Телефон: 84956012157
Адрес электронной почты: zherdevpharm@mail.ru



(подпись)

Жердев Владимир Павлович

Подпись д.м.н., профессора Жердева В.П. заверяю:

Учёный секретарь

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

к.б.н. Крайнева В.А.

