

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской
и клинической работе

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

член-корр. РАН, д.м.н.

профессор В. В. Фомин



«19 марта» 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация Жестовской Анны Сергеевны на тему «Активность изофермента СУР 3А4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации фармакотерапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации Жестовская А.С. обучалась в очной аспирантуре с 2012 года.

В 2017 г. окончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов № 390/Ао выдано 31.08.2017 г. в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Кукес Владимир Григорьевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заслуженный деятель науки РФ.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена высокой частотой встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая варьирует в пределах 7–10% в различных регионах Российской Федерации и продолжает оставаться одним из наиболее тяжёлых, распространённых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы и приводит к наибольшему числу летальных исходов и случаев инвалидизации. Активность СУР3А4 снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, в том числе, при хронической сердечной недостаточности, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома Р450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью хронической сердечной недостаточности (различных функциональных классов по NYHA). Так как развитие гипоксии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является необратимым процессом, проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу наиболее важных. Антиоксиданты - группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии – являются одними из самых перспективных лекарственных препаратов. Поэтому для нас представляется

актуальным вопросом изучения влияния антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на метаболическую функцию печени у пациентов с различными классами ХСН, а также его влияния на активность СYP3A4 цитохрома P450.

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)

Научная новизна.

Подтверждена взаимосвязь между уровнем активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол и уровнями биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Доказано, что применение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней приводит к достоверному повышению активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол, что сопровождается достоверным снижением уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Применение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно улучшает показатели газообмена, отмечается повышение уровня парциального давления кислорода (P_{aO_2}) и уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и снижение уровня P_{aCO_2} и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Научно-практическая значимость работы определяется оценкой важности включения антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) в стандартную схему лечения пациентов с различными ФК ХСН.

Результаты исследования актуальны для всех медицинских учреждений, где находятся пациенты с ХСН. Внедрение результатов проведенного исследования позволяет улучшить качество лечения пациентов I, II и III ФК ХСН и снизить количество нежелательных лекарственных реакций.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Жестовской А.С., получены ею самостоятельно на базе ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Предварительному скринингу подверглись 110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе, госпитализированных в терапевтическое отделение ГКБ № 23 им. И.В. Давыдовского г. Москва с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, изменение веса за последнюю неделю, перебои в работе сердца, отеки нижних конечностей, ощущение тяжести в правом подреберье, снижение диуреза. В исследование было включено 90 пациентов: 56 мужчин и 34 женщины (62,2% и 37,8% соответственно) в возрасте от 46 до 75 лет, средний возраст составил $61,5 \pm 8,3$ года. Из них 30 пациентов с ХСН I ФК (1-я группа), 30 пациентов с ХСН II ФК (2-я группа) и 30 пациентов с ХСН III ФК (3-я группа). Пациенты распределялись согласно функциональным классам (ФК) хронической сердечной недостаточности в соответствие с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP), количеством баллов по Шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В. Ю.) и 6-минутному тесту ходьбы (6МТХ). Помимо общепринятых методов исследования, проведенных в клинике: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови,

функциональные пробы печени, эхокардиография (ЭХО-КГ), УЗИ органов брюшной полости, были исследованы:

1. концентрация альдостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS);

2. уровень парциального давления в крови кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}) и насыщение кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SaO_2) на анализаторе газов крови StatProfile^{NOx}Ultra (США) до и после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в течение 7 дней;

3. уровень 2,3-ДФГ в крови ферментным методом с использованием реагентов фирмы «Rosh», кат. № 10 148 334 001 (Германия), содержание рассчитывали в г/л; до и после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в течение 7 дней;

4. активность СУР 3А4 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизол/кортизол) в утренней порции мочи до и после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в течение 7 дней;

5. значения мозгового натрийуретического пептида (BNP) до и после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в течение 7 дней.

Тяжесть функционального состояния пациентов определяли по шкале ШОКС (модификация Мареева В.Ю., 2000), толерантность к физической нагрузке с помощью 6-минутного теста ходьбы.

Статистический анализ результатов проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics 20. Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведено число наблюдений и доля пациентов (в процентах). Для определения возможностей применения параметрических методов статистики выборка проверялась на нормальное распределение с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для

описания показателей, представленных в количественных переменных при предполагаемом нормальном распределении генеральной совокупности, использовались параметрические методы описательной статистики: среднее выборочное значение \pm стандартное отклонение ($\bar{x} \pm \sigma$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения статистической значимости различий средних величин, сравнения независимых выборок и сравнения связанных совокупностей использовался t-критерий Стьюдента. Для более точной оценки вероятности использовался критерий Ньюмена—Кейлса. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Автором проделана большая работа по клиническому обследованию и лечению 90 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с хронической сердечной недостаточностью. План обследования пациентов соответствует целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (протокол исследования, индивидуальные карты пациентов, базы данных, результаты инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ) и лабораторных (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) исследований, лабораторные журналы с описанием методик и результатами лабораторных исследований (концентрации альдостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS); уровня парциального давления в крови кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}) и насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SaO_2) на анализаторе газов крови StatProfileНОxUltra (США); уровня 2,3-

ДФГ в цельной крови ферментным методом; активности СYP3A4 по соотношению 6 β -гидрокортизол/кортизол (6-Б-ГК/кортизол) в моче; уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), данные статистической обработки результатов исследования в виде таблиц и графиков.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследований используются в работе отделения терапии базе ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», а также в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полнота опубликования в печати

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобнауки РФ, 1 работа в зарубежном издании, 1 патент РФ.

Основные положения диссертации были доложены Материалы диссертации были представлены в виде устных и стендовых докладов и обсуждены на Международной конференции «Клиническая фармакология в развитии методологии персонализированной медицины» (Москва, 2017) и на научно-практической конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2018 г.).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Жестовской А.С. на тему «Активность изофермента СYP 3A4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации

фармакотерапии» по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Жестовской Анна Сергеевны на тему «Активность изофермента CYP 3A4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации фармакотерапии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на научной конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 26 человек.

Результаты голосования: «за» - 26 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №7 от «13» 03 2018 г.

Председатель

д.м.н., профессор,

заведующая кафедрой клинической фармакологии и

пропедевтики внутренних болезней

лечебного факультета

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)



Ших Е.В.

