

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор философских наук,
профессор Н.С. Кирабаев

« _____ » 2018 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Жестовской Анны Сергеевны «Активность изофермента СYP 3A4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации фармакотерапии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на современные возможности медикаментозного и хирургического лечения, 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. Ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от сердечно-сосудистых заболеваний. [ВОЗ, 2015 г.]. В основе современных рекомендаций по лечению ХСН лежит рациональная медикаментозная терапия.

Известно, что цитохром P450 принимает участие в метаболизме более 70% всех применяемых с настоящее время лекарственных средств (ЛС) [Kukes, V.G., 2008]. Он также обладает способностью метаболизировать практически все химические соединения. Определение активности цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) является важной задачей для фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких ЛС.

Активность CYP3A4 снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, в том числе и при хронической сердечной недостаточности, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью хронической сердечной недостаточности [du Souich P., 2011]. Так как развитие гипоксии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является обратимым процессом, проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу наиболее важных. По мнению ряда авторов, антиоксиданты – группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии – являются одними из самых перспективных лекарственных препаратов [Лукьянчук В.Д., 1998, Смирнов А.В., 1998, Лукьянова Л.Д., 2002,].

В ранее проведённых исследованиях доказана возможность антиоксидантов выступать в качестве средств регуляции биотрансформации и фармакологического действия лекарственных веществ, путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в том числе системы цитохрома P450 [Шумянцева В.В., 2014]. По данным электрохимического исследования этилметилгидроксипиридина малата зафиксирован рост катодного тока,

что свидетельствует о протекании восстановительных процессов и индуцирующем влиянии этого препарата на СYP3A4 [Отделёнов В.А., 2013]. Академик Кукес В.Г. с сотрудниками [2013] доказал, что этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) способен активировать СYP3A4 у пациентов с ХСН. Поэтому для нас представляется актуальным вопрос дальнейшего изучения влияния этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на метаболическую функцию печени у пациентов с различными классами ХСН, в частности его влияние на активность СYP3A4 и клинические значения изменений его активности у пациентов с ХСН.

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

Диссертационная работа соответствует общепринятым этическим принципам и выполнена на высоком методическом уровне. Обоснованность сформулированных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным для выявления статистических закономерностей размером выборки (90

пациентов с ХСН), чётко сформулированными критериями включения/исключения в исследование, стандартизированным этапы подходом к обследованию и наблюдению пациентов. Использованные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам, современны и высоко информативны.

Для анализа полученных данных использованы современные и адекватные задачам методы статистической обработки. Интерпретация и обсуждение результатов выполнены на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных работ. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведённых исследований, конкретны.

Научная новизна исследования и полученных результатов

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 $PaCO_2$ и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

Включение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН и способствует увеличению толерантности к физической нагрузке. 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.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, клиническое обследование и наблюдение за больными, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнено лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и внедрения их в практику.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование Жестовской А.С., выполненное по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, полностью соответствует этой специальности. Работа написана хорошим литературным языком, в традиционном стиле, изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 гистограммами, 3 рисунками, содержит 19 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, глав

описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 230 источников, из них 53 отечественных и 177 зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, чётко сформулированы цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов.

В главе 1 подробно проанализированы данные литературы по теме диссертации. В главе 2 представлена клиническая характеристика пациентов, подробно рассмотрены использованные в работе методы. Результаты собственных исследований изложены последовательно, в соответствии с поставленными задачами. В заключении обобщены полученные результаты.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты выполненного исследования. Практические рекомендации конкретны, основаны на полученных результатах и могут быть реализованы в реальной клинической практике.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 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, которые полностью отражают результаты исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Жестовской А.С. могут быть рекомендованы к более широкому внедрению в профильных учреждениях здравоохранения на этапах оказания специализированной помощи и использованы для составления методических рекомендаций по ведению

пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в учебном процессе по программам высшего профессионального образования (подготовка кадров высшей квалификации – ординатура и аспирантура) на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

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-квалифицированной 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.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсаринвичем утвержден на научной конференции заседания кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 9/1 от «19» апреля 2018 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой
общей и клинической фармакологии Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология),
профессор

С.К. Зырянов

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»,
доктор медицинских наук, профессор

А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru