

Отзыв

Официального оппонента д.м.н. (специальность 14.01.04 – внутренние болезни), профессора Сенициной И.И. 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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является острой медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира, несмотря на постоянное совершенствование лечения.

Среди важнейших проблем медицины ведущую роль играет сердечная недостаточность вследствие ее высокой распространенности и неблагоприятного прогноза. Хроническая сердечная недостаточность выявляется у 2% (1–3%) населения развитых стран, достигая 10% и более среди лиц старше 70 лет. Несмотря на длительный опыт активного изучения этой патологии в её диагностике и прогнозировании остаётся целый ряд дискуссионных вопросов, включая вопросы ведения и лечения больных с ХСН пожилого возраста с неблагоприятным прогнозом и полипрагмазией.

Важно отметить, что изофермент 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) способен метаболизировать более 70% всех применяемых с настоящее время лекарственных средств (ЛС) и химических соединений. А значит изучение самой активности CYP3A4 и факторов, влияющих на неё, представляется важной задачей для фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких лекарственных средств. У пациентов с ХСН, вследствие развивающегося процесса гипоксии, снижается активность CYP3A4, поэтому необходимо осуществлять коррекцию этого состояния, при помощи ЛС, способных улучшать утилизацию циркулирующего в крови

кислорода и повышать устойчивость к гипоксии. Такими ЛС являются антиоксиданты, в частности этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол).

Данные ранее проведённых исследований свидетельствуют о возможности этилметилгидроксипиридина малата положительно влиять на активность СYP3A4, поэтому дальнейшее изучение влияния этого препарата на активность СYP3A4 у пациентов с различными ФК ХСН, а также на уровни показателей газообмена (по уровням PaO_2 , $PaCO_2$, SO_2), метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ и уровни биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона является актуальным с точки зрения возможности коррекции терапии пациентов с различными ФК ХСН.

**Связь выполненной работы с планом соответствующей с трасли
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**

По данным проведённого исследования, у пациентов с ХСН наблюдается снижение активности СYP3A4, что хорошо видно по изменению отношения 6-β-гидрокортизол/кортизол. Эти изменения коррелируют с тяжестью ХСН, как по клиническим данным, так и по уровню биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и

альдостерона, что подтверждается наличием корреляционной связи между уровнями активности СYP3A4 и биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) ($r = -0,958$, $p < 0,001$) и альдостерона ($r = -0,812$, $p < 0,001$) у пациентов I-III ФК.

При применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней активность СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол достоверно повышается, что сопровождается достоверным снижением уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I-III ФК ХСН.

При применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно улучшаются показатели газообмена. Достоверно повышаются уровни парциального давления кислорода (P_{aO_2}) и насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и достоверно снижаются уровни парциального давления углекислого газа (P_{aCO_2}) и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I-III ФК ХСН.

Выявленные изменения биохимических маркеров ХСН и газового обмена сопровождались изменениями показателей клинической эффективности лечения пациентов с I-III ФК ХСН.

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 диссертационном исследовании Жестовской А.С. было доказано, что при применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) наблюдается достоверное повышение активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол, что в свою очередь приводит к достоверному снижению уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида

(BNP) и альдостерона у пациентов I - III ФК ХСН. А также при применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) достоверно улучшаются показатели газообмена: отмечается повышение уровней парциального давления кислорода (P_{aO_2}) и насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и снижение уровней парциального давления углекислого газа (P_{aCO_2}) и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I - III ФК ХСН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Таким образом добавление антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней к стандартной терапии пациентов с ХСН улучшает эффективность персонализированной терапии пациентов с ХСН и оказывает благоприятное влияния на клиническое состояние пациентов. Результаты исследования актуальны для всех медицинских учреждений, где находятся пациенты с ХСН. Внедрение результатов проведенного исследования позволяет улучшить качество лечения пациентов I - III ФК ХСН и снизить количество нежелательных лекарственных реакций.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Жестовской Анны Сергеевны изложена хорошим литературным языком, на 144 страницах машинописного текста и оформлена в полном соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, в которых отражены результаты и их обсуждение, выводов, заключения, практических рекомендаций. Работа грамотно иллюстрирована, содержит 9 гистограмм, 3 рисунка и 19 таблиц. Список используемой литературы включает 53 отечественных и 177 зарубежных источников.

Проведён подробный анализ историй болезней пациентов, использовались современные методы сбора первичной информации и

статистической обработки полученных данных. Выбранные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования, а его результаты последовательно изложены автором в соответствии с поставленными задачами. Разделы диссертационной работы написаны логично, каждый подраздел завершается обоснованным заключением. Проведён анализ и обобщение результатов исследования. Задачи, поставленные автором, решены в полном объёме, выводы и практические рекомендации аргументированы.

Замечания по диссертационной работе

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

Заключение

В целом, диссертационная работа 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, выполнена на высоком методическом уровне и является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по повышению эффективности персонализированной терапии пациентов с ХСН за счёт включения в схему стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), что имеет существенное 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,
доцент, профессор кафедры
клинической фармакологии
и терапии ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
(шифр специальности 14.00.05)

И.И. Синицина

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная д.2/1 стр.1

Телефон: +7 (499) 252-21-04

Адрес электронной почты: sinitsina-irina@mail.ru

Официальный сайт: <https://rmapo.ru>

Учёный секретарь ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



Л.М. Савченко