

Отзыв

академика РАН, д.б.н. (специальность - 03.01.09) Лисицы А.В. на автореферат диссертации Жестовской Анны Сергеевны «Активность изофермента CYP3A4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации фармакотерапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06. - фармакология, клиническая фармакология.

Исследование Жестовской А.С. посвящено изучению активности изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) у пациентов I, II и III функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН). Важно отметить, ХСН является острой медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира, несмотря на постоянное совершенствование лечения, остаётся целый ряд дискуссионных вопросов, касающихся, например, лечения пациентов с ХСН пожилого возраста с неблагоприятным прогнозом.

У пациентов с ХСН образуется застой в печени и желудочно-кишечном тракте. Снижение перфузии кишечника, печени и почек, в свою очередь, оказывает существенное влияние на фармакокинетику лекарственных средств в организме и снижает их эффективность. Нарушение всасывания ЛС при сердечной недостаточности происходит из-за развивающегося отека кишечной стенки, при котором снижается транспортная функция эпителия, вследствие снижения эпителиального кровотока.

Известно, что CYP3A4 принимает участие в метаболизме более 70% всех применяемых с настоящее время лекарственных средств (ЛС) и химических соединений, и составляет 30% всех цитохромов печени и 70% всех цитохромов стенки ЖКТ, максимальная концентрация которых определяется на верхушках ворсинок. Изучение самой активности CYP3A4 и факторов, влияющих на неё, представляется важной задачей для фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких ЛС.

В работе Жестовской А.С. используется перспективный, высокочувствительный и специфичный метод оценки активности CYP3A4 по отношению концентрации 6 β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6 β -ГК/К) в утренней порции мочи методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе. Низкие значения отношения 6 β -ГК/К соответствуют низкой активности CYP3A4, а высокие - высокой.

Автором работы подчёркивается, что гипоксия, связанная с развитием и тяжестью ХСН, приводит к снижению активности CYP3A4. Развитие гипоксии у пациентов с ХСН

является обратимым процессом. Проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу наиболее важных. Именно поэтому, очень важно максимально раннее обеспечение коррекции энергетического обмена и восстановления гомеостаза на уровне клеточных и субклеточных мембран для предотвращения и торможения развития негативных процессов, при помощи ЛС, способных улучшать утилизацию циркулирующего в крови кислорода и повышать устойчивость к гипоксии. Такими ЛС являются антиоксиданты, в частности этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол).

По данным исследования автора отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями активности СУР 3А4 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Эти изменения коррелируют с тяжестью ХСН, как по клиническим данным (ФК ХСН, 6-ти минутный тест с ходьбой, шкала ШОКС) так и по уровню BNP, альдостерона ($r = -0,958$, $p < 0,001$ и $r = -0,812$, $p < 0,001$ соответственно).

Было доказано, что добавление антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней к стандартной терапии (ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики) пациентов с ХСН улучшает эффективность медикаментозной терапии пациентов с ХСН и оказывает благоприятное влияния на клиническое состояние пациентов.

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 персонализации медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) за счёт включения в схему стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), что имеет существенное значение для клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему 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.

Доктор биологических наук (03.01.09), академик РАН,

директор

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии

им. В.Н. Ореховича»



Лисица Андрей Валерьевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» (ИБМХ)

119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8

Телефоны: +7 (499) 246-69-80, +7 (499) 246-34-66

Электронная почта: inst@ibmc.msk.ru