

## АННОТАЦИЯ

выпускной квалификационной работы по теме

### «Фенотипирование изофермента СУР3А4 у крыс с использованием ивабрадина в качестве маркёрного субстрата»

**Исполнитель:** студентка 402 группы медико-биологического факультета Волгоградского государственного медицинского университета Д.А. Куркина (направление подготовки «Биология», профиль «Биохимия»).

**Научный руководитель:** доцент кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ, к.м.н. Б.Е. Толкачев.

**Научный консультант:** зав. лаб. психофармакологии НИИ фармакологии ВолгГМУ, к.м.н. Е.И. Морковин.

**Сроки выполнения:** 2015-2016 учебный год.

**Цель исследования:** разработать неинвазивную скрининговую методику изучения активности изофермента СУР3А4 у крыс с использованием ивабрадина в качестве маркёрного субстрата.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести мониторинг ЧСС у крыс на фоне введения ивабрадина.
2. Оценить фармакодинамические эффекты однократного введения ивабрадина крысам на фоне продолжительного ингибирования изофермента СУР3А4 грейпфрутовым соком.
3. Оценить активность СУР3А4 путем определения метаболического отношения «N-десметиливабрадин/ивабрадин» в моче крыс.
4. Оценить изменения активности СУР3А4 и фармакодинамических эффектов ивабрадина на фоне введения грейпфрутового сока.

#### **Дизайн исследования:**

В ходе исследования 30 аутбредных крыс-самцов, содержащихся в виварии лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии

ВолгГМУ, будут рандомизированы и разделены на 2 группы (опыт/контроль).

Ивабрадин, используемый в качестве маркерной субстанции при определении активности СYP3A4 путём определения метаболического отношения п-десметиливабрадин/ ивабрадин (Петров В.И. и др., 2013, Кузнецов К.А., 2013), будет вводиться перорально в дозе 5 мг/кг. Введение ивабрадина будет сопровождаться трёхкратным измерением ЧСС: за 10 минут до введения ивабрадина, через 30 минут и через 6 часов после введения. В течение 6 часов после введения ивабрадина животные будут содержаться в метаболических камерах для сбора мочи.

Мониторинг ЧСС и сбор мочи после введения ивабрадина будет проводиться трёхкратно в течение 3 недель: в отсутствие факторов, изменяющих активность изофермента СYP3A4, после продолжительного ингибирования изофермента СYP3A4 грейпфрутовым соком, и по окончании 7-дневного «отмывочного периода». Ингибирование изофермента СYP3A4 будет проводиться с помощью грейпфрутового сока прямого отжима, разбавленного водой на 2/3 объёма, в качестве единственного источника жидкости. Собранные аликвоты мочи будут храниться при -20 °С для последующего хромато-масс-спектрометрического определения метаболического отношения п-десметиливабрадин/ ивабрадин и фенотипирования изофермента СYP3A4.

Статистическая обработка будет произведена с помощью программ MS Excel (Microsoft, США), GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., США) и Statistica 8.0 (StatSoft, США); проверка параметров распределения будет осуществляться по критерию Колмогорова-Смирнова. При сравнении двух независимых групп будут использованы t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни (при нормальном и отличающемся от нормального распределении соответственно). При

сравнении большего количества групп данных будет применяться многофакторный дисперсионный анализ с пост-хок тестом Ньюмена-Кеулса.

**Предполагаемые пути решения задач:**

1. Будет проведен мониторинг ЧСС у крыс на фоне введения ивабрадина.
2. Будет проведена оценка фармакодинамические эффекты однократного введения ивабрадина крысам на фоне продолжительного ингибирования изофермента CYP3A4 грейпфрутовым соком.
3. Оценить активность CYP3A4 путем определения метаболического отношения «N-десметиливабрадин/ивабрадин» в моче крыс с помощью масс-спектрометрии.
4. Будет проведена оценка изменения активности CYP3A4 и фармакодинамических эффектов ивабрадина на фоне введения грейпфрутового сока.

**Исполнитель:**

студентка 402 группы  
медико-биологического факультета ВолгГМУ,  
направление подготовки «Биология»,  
профиль «Биохимия»



Д.А.Куркина

**Научный руководитель:**

доцент кафедры фундаментальной  
медицины и биологии ВолгГМУ, к.м.н.



Б.Е. Толкачев

**Научный консультант:**

зав. лаб. психофармакологии  
НИИ фармакологии ВолгГМУ, к.м.н.



Е.И. Морковин

22.10.15