

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология), профессора, заведующего лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Жердева Владимира Павловича на диссертацию Маховой Анны Александровны «Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов системы цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы

Актуальность темы исследования определяется высокой частотой назначения витаминов и витаминоподобных веществ врачами различных специальностей для лечения и коррекции целого ряда патологических состояний. Такие витамины как группа В, витамины-антиоксиданты (витамина А, витамин Е, витамин С), витаминоподобные вещества (таурин, коэнзим Q, липоевая кислота, L-карнитин) являются эссенциальными органическими соединениями, которые участвуют в основных биохимических процессах в организме человека.

Несмотря на большой интерес исследователей по данной тематике, имеющиеся научные работы освещают в основном клинические аспекты назначения вышеуказанных соединений. Практически отсутствуют данные, объясняющие возможность влияния витаминов и витаминоподобных веществ на активность изоферментов системы цитохрома P450, что может приводить к изменению фармакологического ответа на лекарственную терапию. Что обусловлено недостаточной разработанностью и внедрением доступных экспериментальных и клинических методик по изучению влияния витаминов и витаминоподобных веществ на активность цитохрома P450 3A4 *in vitro* и *in vivo*.

Научно доказано, что изофермент цитохрома P450 3A4 метаболизирует более 70 процентов ксенобиотиков, и является наиболее важным среди всего семейства цитохромов P450. Однако при выполнении

своих каталитических функций цитохром P450 может самоинактивироваться как в результате окислительного действия активных форм кислорода (АФК), так и под действием реакционноспособных метаболитов, которые образуются в результате разобшения основного каталитического цикла цитохрома P450.

Актуальным является поиск веществ-индукторов системы цитохромов P450 для восстановления и стабилизации активности цитохрома P450, особенно при проведении терапии препаратами ингибиторами цитохрома P450 3A4.

Таким образом через изменение активности ферментов системы цитохрома P450 3A4 путем назначения витаминов и витаминоподобных веществ возможно влиять на биотрансформацию лекарственных средств, что является новым и актуальным направлением персонализированной фармакотерапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Непосредственная цель данного исследования состояла в оптимизации комбинированной фармакотерапии с участием витаминов и витаминоподобных веществ на основе возможного регулирования активности изофермента системы CYP 3A4. Для этого диссертантом разработана и внедрена экспериментальная электрохимическая методика *in electrode*, позволяющая оценивать межлекарственные взаимодействия на рекомбинантом изоферменте цитохрома P4503 3A4. После проведения тестирования различных групп витаминов и витаминоподобных веществ и многокомпонентных схем выбраны вещества перспективные к клиническому применению и проведены фармакокинетические исследования у добровольцев и пациентов с применением неинвазивной методики соотношения 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче для оценки

активности цитохрома P450 3A4 *in vivo*. Методический уровень работы заслуживает высокой оценки.

Клиническая часть диссертационного исследования выполнена с участием достаточного для данной научной проблемы количества добровольцев и пациентов. Результаты являются достоверными и достаточными для формирования научно-обоснованных заключений. Использованные методы соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

Комплексный подход, статистический анализ результатов исследованного материала и репрезентативность позволяют считать основные научные положения диссертации достоверными, обоснованными и объективными. Выводы соответствуют фактическому материалу, отражают новизну результатов исследования.

Достоверность и новизна полученных результатов

Автором впервые для оценки влияния витаминов и витаминоподобных веществ на каталитическую активность изофермента цитохрома P450 3A4 применена модифицированная методика *in electrode*. Впервые доказано индуцирующее воздействие витаминов-антиоксидантов (витамина А и витамина Е) и витаминоподобных веществ природного происхождения (таурина, L-карнитина, коэнзима Q) на электрокаталитическую активность рекомбинантного цитохрома P450 3A4.

Показано дозозависимое модулирующее воздействие аскорбиновой кислоты на изоформу 3A4 цитохрома P450. Для витаминов группы В автором доказано ингибирующее влияние на изоформу 3A4 цитохрома P450 *in electrode*.

Впервые у здоровых добровольцев диссертантом исследовано влияние таурина и L-карнитина на активность изофермента цитохрома P450 3A4 с помощью неинвазивного метода по тесту определения соотношения 6 β -гидрооксикортизол/кортизол в моче. Доказано отсутствие влияния L-

карнитина по данным электрохимических исследований и по данным исследований *in vivo* на активность цитохрома P450 3A4.

Подтверждена в эксперименте и *in vivo* возможность нивелирования таурином ингибирующего действия итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4, за счет восстановления каталитических свойств цитохрома P450 3A4.

Автор доказывает, что комбинированная терапия таурином и итраконазолом приводит к стабилизации работы цитохрома P450 3A4. Такое заключение сделано на основе оценки влияния комбинированной терапии итраконазолом и таурином на активность изофермента цитохрома P450 3A4 у больных гипертрофическим онихомикозом с помощью неинвазивного метода с определением соотношения 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в результате исследования данные позволяют говорить о том, что неинвазивная многокомпонентная методика *in electrode*, позволяет прогнозировать межлекарственные взаимодействия, и может применяться для скрининговой оценки влияния лекарственных препаратов на активность изоферментов цитохрома P450.

Установленная как в электрохимическом эксперименте, так и в фармакокинетических исследованиях *in vivo* у добровольцев и пациентов с онихомикозом ногтей способность таурина снижать ингибирующее действие итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4 стала основанием внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Дибикор: раздел показания дополнен разрешением к использованию в качестве гепатопротектора при лекарственных поражениях печени, вызываемых противогрибковыми лекарственными препаратами.

Проведенные диссертантом исследования показали, что в связи с наличием ингибирующего действия на цитохром P450 3A4 у витаминов группы В (В₁, В₂ и В₆) и высоких доз аскорбиновой кислоты, данные вещества в составе комплексной терапии способны повышать риск передозировки других препаратов из группы этиопатогенетической терапии. Также в связи с доказанным индуцирующим действием назначение коэнзима Q, витамина Е, витамина А, таурина, низких доз витамина С может привести к снижению терапевтической концентрации одновременно назначаемых лекарственных препаратов.

Следует выделить, что диссертантом достоверно доказано влияние витаминов и витаминоподобных веществ на активность системы цитохрома P450 3A4 человека, что имеет важное научно-практическое значение для врачей всех специальностей, применяющих данные препараты на практике.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты представляются важными в теоретическом и практическом отношении.

Модифицированная диссертантом неинвазивная многокомпонентная методика *in electrode*, позволяет изучать межлекарственные взаимодействия, и может применяться для скрининговой оценки влияния лекарственных препаратов на активность изоферментов цитохрома P450.

Составленная автором классификация витаминов и витаминоподобных веществ по отношению к их влиянию на систему цитохромов P450 3A4, является важной информацией для практикующих врачей, поскольку позволяет прогнозировать возможные межлекарственные взаимодействия между витаминами, витаминоподобными веществами и препаратами из группы этиопатогенетической терапии.

Предложенная диссертантом комбинированная схема лечения пациентов с гипертрофическим онихомикозом оптимизирует и повышает безопасность противогрибковой терапии за счет способности таурина снижать ингибирующее действие итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4. Результаты данного исследования могут быть также использованы в образовательном процессе дисциплины клиническая фармакология.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации,
оценка ее завершенности**

Работы выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Диссертация изложена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Во введении сформулирована актуальность проблемы, обозначены цели и задачи исследования, а также новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе, автор демонстрирует глубокие знания современного состояния изучаемой проблемы и дает подробное описание клинической значимости витаминов и витаминоподобных веществ и их применения в составе комбинированной фармакотерапии. Диссертантом проводится анализ применяемых в настоящее время методов оценки активности цитохромов P450 3A4 *in vivo* и *in vitro*. Рассматриваются научные данные о высокой значимости электрохимических методов оценки активности системы P450 3A4.

Во второй главе дается подробное описание дизайна исследования, характеристика экспериментальных электрохимических методов исследований, приводится характеристика исследуемых веществ и клинического материала, используемого в исследовании, подробное описание неинвазивной методики оценки активности цитохрома P450 3A4 *in vivo*. Подробно представлены и описаны применяемые клиничко-

лабораторные методы исследования, а также методы статистического анализа.

В третьей главе, посвященной результатам собственных исследований, автор подробно описывает влияние маркерного субстрата диклофенака и маркерного ингибитора итраконазола на активность цитохрома P450 3A4. Далее согласно дизайну исследования приводятся данные по влиянию витаминов-антиоксидантов, витаминов группы В, витаминоподобных веществ на величину катодного тока.

В пятой части главы 3 представлены результаты клинических исследований витаминоподобных веществ таурина и L-карнитина. В главе 4 диссертант подробно обсуждает полученные им результаты.

Работа содержит 226 страниц машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 16 таблицами.

Результаты исследования были представлены в виде устных докладов на значимых отечественных конференциях. Основные положения диссертации нашли своё отражение в автореферате. По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 10 в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, 2 статьи в иностранной печати, в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, глава в монографии «Monooxygenase, Peroxidase and Peroxygenase Properties and Mechanisms of Cytochrome P450» под редакцией E.G. Hrycaу, S.M. Bandiera в издательстве Springer International Publishing Switzerland, 2015; 3 монографиях.

Замечания по диссертационной работе

В качестве замечаний по работе следует отметить некоторую перегруженность диссертации объемом литературного обзора. Однако, этот недостаток не влияет на общую положительную оценку диссертации и характеризует диссертанта как глубокого исследователя. В процессе анализа работы возник вопрос: Каковы перспективы исследования на изоформах цитохрома CYP2C9 P450 и CYP2C19 P450.

При этом данный вопрос не носит принципиального характера и не умаляет высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Маховой Анны Александровны «Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов системы цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06–фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема по оптимизации фармакотерапии витаминами и витаминоподобными веществами в клинической фармакологии, обладает научной новизной и практической значимостью, имеющей важное научное значение, что позволяет считать работу, соответствующей требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям - п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительством РФ от 24.09.13 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06–фармакология, клиническая фармакология.

«27» августа 2018 г.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
Адрес: 125315, Москва, Балтийская ул., 8.
Тел.: 8(495) 601-21-57
e-mail: zherdevpharm@mail.ru

В.П. Жердев

Подпись д.м.н., проф. В.П. Жердева заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
к.б.н.



В.А. Крайнева