

ОТЗЫВ

Директора ФГБНУ ИБМХ, академика РАН, доктора биологических наук (03.01.09.) Андрея Валерьевича Лисицы на автореферат диссертации Маховой Анны Александровны «Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов системы цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений поскольку метаболизм лекарственных препаратов, катализируемый цитохромами P450, может приводить к лекарственной интерференции и нежелательным эффектам. Выявление межлекарственных взаимодействий - необходимое условие в исследовании безопасности фармакотерапии. Лекарственные соединения, проявляющие свойства модуляторов/регуляторов активности цитохромов P450, исследованы в недостаточной степени.

Особый интерес представляет поиск веществ – активаторов системы цитохромов P450 для восстановления активности цитохрома P450, который был заблокирован препаратом-ингибитором и/или имеет сниженную активность вследствие приобретенной недостаточности цитохрома P450, что и нашло свое отражение в настоящей работе. Ингибирование функции цитохромов P450 также может происходить и вследствие генерации активных форм кислорода, которые образуются в результате разобщения каталитического цикла цитохрома P450. Следует отметить, что в данном случае, предпочтение следует отдать веществам-модуляторам, которые являются аналогами эндогенных соединений, витаминам, витаминоподобным соединениям, что и продемонстрировано в данном диссертационном исследовании. Тестирование каталитической активности P450 основано на различных форматах анализов как *in vivo*, так и *in vitro*, включая клетки (бакулосомы), тканевые препараты (микросомы), или реконструирование цитохром P450-системы, так как каталитический цикл этого фермента сопряжен с восстановлением иона железа гема цитохрома P450, осуществляемым при участии сервисных редокс-партнерных белков с помощью электронов NADPH.

В представленной работе создано новое научное направление по направленной модуляции каталитической активности цитохрома P450 3A4, что нашло свое отражение в автореферате.

Поскольку каталитический цикл цитохромов P450 связан с переносом электронов, перспективным является использование электрохимических систем. Модифицированная диссертантом электрохимическая система «in electrode» для определения активности ферментов биотрансформации лекарственных средств цитохрома P450 может использоваться в экспериментальной фармакологии для скринингового исследования свойств соединений, а также с целью определения возможности модулирующего действия на активность ферментов биотрансформации цитохрома P450. Регуляция активности изоферментов цитохрома P450 – перспективный путь профилактики нежелательных реакций и повышения безопасности комбинированной фармакотерапии у пациентов с коморбидной патологией.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области экспериментальной и клинической фармакологии. Особое значение имеют результаты клинических исследований, проведенных неинвазивным методом по изучению соотношения 6 β -гидрокортизол/кортизол как индикатора каталитической активности цитохрома P450 3A4 у добровольцев и у пациентов с онхомикозом. Клинические исследования продемонстрировали стимулирующее влияние таурина на активность цитохрома P450 3A4, но отсутствие влияния L-карнитина на этот изофермент, что согласуется с данными по исследованию активности цитохрома P450 3A4 с помощью электроанализа.

Работа логично выстроена от экспериментов «in electrode» до экстраполяции полученных данных в клиническую практику. Используются современные методы исследования, анализ данных проведен с применением доказательной статистики. В выводах диссертации обоснован ряд новых научных положений, имеющих важное научно-практическое значение, вынесенные на защиту положения аргументированы и убедительны. Результаты исследований широко опубликованы и доложены на различных конференциях. Основные положения диссертации изложены в 30 научных работах, 10 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 - в журналах, индексируемых в международных базах данных, 3 в монографиях и главе в иностранной книге издательства Springer.

Следует отметить, что автореферат Маховой А.А. несмотря на выдержанный объем, содержит большое количество иллюстративного материала и в том числе содержательных рисунков хорошего качества.

Таким образом, диссертация Маховой А.А. «Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов системы цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитие клинической фармакологии, что соответствует 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.

Директор

Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича" (ИБМХ)
академик РАН, д.б.н

А.В. Лисица



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

Тел (+7/499) 246 69 80, факс (+7/499) 245 08 57

Эл. Почта: inst@ibmc.msk.ru