

УТВЕРЖДАЮ
Проректор
по научной работе
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

д.м.н., профессор

Куликов Александр Геннадьевич



«6» сентября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения - ФГБОУ ДПО РМАНПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Маховой Анны Александровны на тему «Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов системы цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы.

Одной из основных проблем современной фармакотерапии является повышение безопасности, в связи с чем, изучение вопросов межлекарственных взаимодействий представляется актуальной темой, особенно с учетом высокой частоты назначения витаминов и витаминоподобных препаратов в составе комплексной терапии. В экспериментальных исследованиях, проведенных ранее, было показано, что витамины способны регулировать биотрансформацию целого ряда лекарственных веществ, путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков. Известно, что изофермент цитохрома P450 3A4 является наиболее функционально значимым среди цитохромов P450 и

метаболизирует до 70 % лекарственных препаратов. Однако, в ходе реакции цитохром P450 может самоинактивироваться как под действием реакционноспособных метаболитов, так и в результате окислительного действия активных форм кислорода (АФК), которые образуются в результате разобщения основного каталитического цикла цитохрома P450.

Одной из значимых проблем, связанных с цитохромом P450 и способных приводить к ограничению применения лекарственных препаратов, является ингибирование функции фермента, приводящее к накоплению токсических продуктов в процессе метаболизма под действием ингибиторов печеночных ферментов. Например, терапия таким противогрибковым препаратом как итраконазол, который является одновременно и субстратом и мощным ингибитором цитохрома P450, приводит к удлинению периода полувыведения лекарственного препарата, что создает условия для его накопления в организме пациента и достижения токсических концентраций, ведущих к повреждению печени. Для повышения безопасности фармакотерапии необходимы соединения, которые обладают способностью восстанавливать заингибированный цитохром P450 3A4. Вещества природного происхождения с антиоксидантной активностью (витамин С, витамин А, токоферол и витаминоподобные вещества - убихинон, карнитин, таурин), которые часто применяются в составе комбинированной фармакотерапии с этой точки зрения представляют особый интерес. Актуальным является изучение возможности влияния витаминов и витаминоподобных веществ на метаболизм лекарственных средств, путем изменения активности ферментов метаболизма, так как открывает дополнительные возможности повышения безопасности фармакотерапии, а также прогнозирования возможных межлекарственных взаимодействий. На сегодняшний день влияние широко используемых в клинической практике в составе комплексной терапии витаминов и витаминоподобных веществ на активность главной системы биотрансформации лекарств — цитохром P450-монооксигеназной системы изучено недостаточно. Одной из

основных причин этого является отсутствие экспериментальных методов исследования активности изоферментов цитохрома.

В связи с вышеизложенным, особую актуальность представляет разработка экспериментальной методики определения активности изоферментов цитохрома, проведение с ее помощью экспериментального изучения влияния витаминов и витаминоподобных веществ на активность цитохромов P450 3A4 и экстраполяция полученных экспериментальных данных в клинику, чему и посвящена данная работа.

Научная и практическая ценность диссертации.

Диссертантом применена модифицированная методика электроанализа каталитической активности рекомбинантного СYP 3A4 для оценки влияния лекарственных препаратов на активность изоферментов цитохрома P450. С ее помощью доказано влияние витаминов-антиоксидантов (витамина А, витамина С, витамина Е) и витаминоподобных веществ природного происхождения (таурина, L-карнитина, коэнзима Q) на электрокаталитическую активность рекомбинантного СYP 3A4.

Диссертантом установлено, что тиамин, рибофлавин, пиридоксин, витамины-антиоксиданты (витамин А, витамин Е, витамин С), а также витаминоподобные вещества таурин и коэнзим Q могут применяться с целью фармакологической регуляции активности СYP 3A4. Изучена в электрохимическом эксперименте субстратная принадлежность витамина Е.

Последовательно продемонстрирована способность таурина нивелировать ингибирующее действие итраконазола по отношению к СYP 3A4 за счет восстановления каталитической активности СYP 3A4, а также в электрохимическом эксперименте доказана способность таурина снижать ингибирующее действие эритромицина на изофермент СYP 3A4. Диссертантом у здоровых добровольцев доказано влияние таурина и L-карнитина на активность изофермента СYP 3A4 с помощью неинвазивного метода, заключающегося в оценке соотношения 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче. Автором в эксперименте и клинике

установлен механизм повышения безопасности терапии итраконазолом путём уменьшения ингибирования активности CYP 3A4 при одновременном назначении с таурином, что подтверждено определением соотношения 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Впервые разработана классификация витаминов и витаминоподобных веществ по виду воздействия на каталитическую активность рекомбинантного CYP 3A4. Данная классификация позволяет прогнозировать возможные межлекарственные взаимодействия между витаминами, витаминоподобными веществами и этиопатогенетическими препаратами, метаболизм которых протекает при участии изофермента CYP 3A4, при применении в составе стандартной комплексной терапии.

Модифицирована и внедрена неинвазивная многокомпонентная методика *in electrode* с целью проведения скрининговой оценки межлекарственных взаимодействий. Как в доклинических экспериментальных исследованиях *in electrode* так и *in vivo* у добровольцев и пациентов с онихомикозом ногтей доказано нивелирование таурином ингибирующего действие итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4. Автором в эксперименте доказано, что тиамин, рибофлавин, пиридоксин, витамины-антиоксиданты (витамин А, витамин С), а также витаминоподобные вещества таурин и коэнзим Q, могут быть использованы с целью фармакологической регуляции активности CYP 3A4.

Установлен важный с практической точки зрения факт, что в связи с наличием ингибирующего действия у витаминов группы В (В₁, В₂, В₆) и аскорбиновой кислоты в больших дозах при их назначении в составе комплексной терапии возможно изменение фармакологического действия лекарственных средств, метаболизирующихся цитохромом P450, что повышает риск их относительной передозировки.

Исследования, проведенные автором показали, что с точки зрения межлекарственных взаимодействий наиболее безопасные препараты, для

применения в составе комбинированной фармакотерапии, не влияющие на активность CYP 3A4, такие как L-карнитин и липоевая кислота.

На основании результатов, полученных в электрохимическом эксперименте, автор не рекомендует назначение витамина E в составе комплексной терапии, так как он является субстратом и может вступить в конкурентное взаимодействие с другими лекарственными средствами, являющимися субстратами CYP 3A4, что может привести к изменению фармакологического эффекта

По результатам исследования внесено изменение в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Дибикор (МНН таурин): раздел показания дополнен показанием к применению в качестве гепатопротектора при лекарственных поражениях печени, вызываемых противогрибковыми лекарственными препаратами.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Модифицированная методика *in electrode* внедрена в качестве скрининговой для оценки межлекарственных взаимодействий в лаборатории биоэлектрохимии отдела персонализированной медицины ФГБУ РАН «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» для определения влияния лекарственных средств на систему CYP 3A4. Методика может быть использована для проведения экспериментального скрининга субстратов, модуляторов, ингибиторов системы цитохрома P450; для оценки межлекарственных взаимодействий с использованием диклофенака в качестве маркерного субстрата CYP 3A4 и итраконазола в качестве маркерного ингибитора CYP 3A4.

Учитывая научную и практическую значимость диссертационной работы для клинической фармакологии, результаты, изложенные в выводах и практических рекомендациях, рекомендовано использовать в работе лечебно-профилактических учреждений врачами общей практики, клиническими фармакологами при проведении комбинированной фармакотерапии с

назначением витаминов и витаминоподобных веществ с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Полученные данные могут быть включены в учебные программы подготовки ординаторов по специальности «терапия» и «клиническая фармакология», а также программы повышения квалификации врачей-терапевтов, врачей клинических фармакологов.

Вопросы к диссертанту:

1. Какие перспективы для клиники электрохимического метода как скринингового для оценки принадлежности лекарственных веществ к субстратам и ингибиторам системы изофермента 3A4 цитохрома P450?
2. Итраконазол является субстратом и ингибитором 3A4-не снижалась ли эффективность противогрибковой терапии у пациентов при комбинированном назначении таурина и итраконазола?
3. Обладали ли генотип рекомбинантного человеческого 3A4 ферментативными свойствами неизмененного «дикого» типа?

Заключение.

Таким образом, диссертация Маховой Анны Александровны. «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 решение научной проблемы в области клинической фармакологии, фармакологии, что соответствует п.9 "Положения об присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842.(ред. от 28.08.2017.№ 1024), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06– Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Маховой А.А. обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от 04 сентября 2018 г.).

Сычев Дмитрий Алексеевич,
доктор медицинских наук (14.03.06),
профессор, профессор РАН,
член-корр. РАН,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН, члена-корреспондента РАН Сычева Д.А. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Т.М.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная д. 2/1, стр.
Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmapo@rmapo.ru