

## ОТЗЫВ

Научного руководителя ФГБУН

«ФИЦ питания и биотехнологии» доктора медицинских наук, академика РАН, доктора медицинских наук (03.01.04-биохимия), профессора В.А. Тутельяна 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.

Витамины и витаминоподобные вещества принято рассматривать как некие «активаторы» обмена веществ, усиливающие и ускоряющие биохимические процессы, лежащие в основе роста, развития и постоянной жизнедеятельности организма. Данная диссертационная работа рассматривает влияние витаминзависимых ферментов организма человека на активность изоферментов цитохрома, метаболизирующих лекарственные средства, что может приводить к изменениям в межлекарственных взаимодействиях и к изменению фармакологического ответа на лекарственную терапию. Модуляция активности ферментов биотрансформации цитохрома P450 витаминами и витаминоподобными веществами при проведении комплексной фармакотерапии у пациентов с коморбидной патологией является перспективным направлением повышения эффективности и безопасности. Витаминзависимым ферментам, принадлежит ведущая, активная роль в процессе детоксикации и выведения из организма большинства токсических веществ. Практическую значимость представляет полученная в эксперименте и подтвержденная в исследованиях у добровольцев и пациентов индуцирующая активность таурина и возможность ее использования для восстановления активности CYP3A4P450, который был заблокирован препаратом-ингибитором.

Проведенное экспериментальное исследование с применением модифицированной электрохимической методики показало, что В связи с наличием ингибирующего действия у витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> В<sub>6</sub>) и аскорбиновой кислоты при их назначении в составе комплексной терапии возможно изменение фармакологического действия лекарственных средств, метаболизирующихся цитохромом P450, что повышает риск их относительной передозировки. В связи с наличием индуцирующего действия коэнзима Q, витамина Е, витамина А, таурина и низких доз витамина С при назначении в составе комплексной терапии, возможно изменение фармакологического действия лекарственных средств, метаболизирующихся цитохромом P450, что может привести к снижению их фармакологического эффекта.

Следует отметить практическую направленность работы: разработанная автором классификация витаминов и витаминоподобных веществ с точки зрения влияния на

электрокаталитическую активность цитохрома P450 3A4 позволит врачам всех специальностей прогнозировать межлекарственные взаимодействия при включении витаминов в комплексную фармакотерапию с целью получения максимальной эффективности и обеспечения безопасности.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области клинической фармакологии.

Автореферат является полноценным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. 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 «Monoxygenase, 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.

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 новые научные 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.

Научный руководитель

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

академик РАН, д.м.н., профессор

В. А. Тутельян

Подпись академика РАН Тутельяна В. А.

Ученый секретарь

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»



Е.А. Смирнова