

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской
и клинической работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
чл.-корр. РАН, доктор медицинских
наук, профессор В.В. Фомин



«15» 03 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

Диссертация 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», выполнена на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в октябре 2017 года кафедра реорганизована путем присоединения к кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней л/ф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В 2006 г. Махова А.А. окончила ГБОУ ВПО Московскую медицинскую академию им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

«Влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетику и фармакодинамику НПВС» защитила в диссертационном совете при Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в 2010 году.

С 2013 года является соискателем кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации соискатель Махова Анна Александровна работает в должности ассистента кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней л/ф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2011 г. и по настоящее время.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Ших Евгения Валерьевна, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней л/ф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор Шумянцева Виктория Васильевна, заведующая лаборатории биоэлектрохимии ФГБУ ИБМХ РАМН.

По результатам обсуждения диссертации принято следующее **заключение:**

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Интересным представляется концепция повышения безопасности и эффективности лекарственной терапии также за счет исследования индукторов и ингибиторов биотрансформации лекарственных веществ. Хорошо известно, что витамины и витаминоподобные вещества являются

жизненно необходимыми органическими соединениями, участвующие в основных биохимических процессах в организме человека и широко назначаются в клинической практике как монопрепараты, но чаще в составе комбинированной терапии для лечения и коррекции целого ряда патологических состояний. Однако врачами не учитывается возможное влияние витаминов и витаминоподобных вещества на активность изоферментов цитохрома, метаболизирующих лекарственные средства, что как было показано в ранних работах может приводить к изменениям фармакологического ответа на лекарственную терапию. Наиболее часто в клинической практике применяются витамины группы В и витамин-антиоксиданты (витамин А, витамин С, витамин Е), а также коэнзим Q, таурин, L-карнитин и липоевая кислота.

Представляется интересным поиск веществ-индукторов системы цитохромов P450 для восстановления активности цитохрома P450, который был заблокирован препаратом-ингибитором и/или вследствие врожденной недостаточности цитохрома P450. Витамины и витаминоподобные вещества, являющиеся эндогенными компонентами организма человека, по-видимому могут служить безопасными регуляторами активности работы цитохрома P450 3A4. Таким образом влияние на биотрансформацию лекарственных средств путем изменения активности ферментов метаболизма является одним из направлений персонализированной фармакотерапии. В клинико-экспериментальном исследовании А.А. Маховой изучено влияние витаминов и витаминоподобных веществ на активность цитохромов P450 3A4 человека, что представляется актуальным направлением медицины с учетом высокой частоты применения комбинированной фармакотерапии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Автором впервые для оценки влияния лекарственных препаратов на активность изоферментов цитохрома P450 применена модифицированная методика электроанализа каталитической активности рекомбинантного

цитохрома P450 3A4. Диссертантом изучено влияние витаминов-антиоксидантов (витамина А, витамина С, витамина Е) и витаминopodobных веществ природного происхождения (таурина, L-карнитина, коэнзима Q) на электрокаталитическую активность рекомбинантного цитохрома P450 3A4. В данном исследовании доказано, что тиамин, рибофлавин, пиридоксин, витамины-антиоксиданты (витамин А, витамин Е, витамин С), а также витаминopodobные вещества таурин и коэнзим Q, могут быть использованы с целью фармакологической регуляции активности цитохрома P450 3A4. Мы первыми подтвердили в эксперименте возможность нивелирования таурином ингибирующего действия итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4.

В результате проведенного диссертантом электрохимического исследования изучена способность таурина восстанавливать каталитические свойства цитохрома P450 3A4, которые были ингибированы эритромицином и итраконазолом. Автор впервые у здоровых добровольцев исследовал влияние таурина и L-карнитина на активность изофермента цитохрома P450 3A4 с помощью неинвазивного метода по тесту определения соотношения β -гидрокортизол/кортизол в моче. Исследователь впервые оценили влияние комбинированной терапии итраконазолом и таурином на активность изофермента цитохрома P450 3A4 у больных гипертрофическим онихомикозом с помощью неинвазивного метода с определением соотношения β -гидрокортизол/кортизол в моче.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Автором применена модифицированная модельная методика *in electrode* для скрининговой оценки влияния лекарственных препаратов на активность изоферментов цитохрома P450 и в том числе для оценки межлекарственных взаимодействий. Способность индуктора-таурина нивелировать ингибирующее действие итраконазола по отношению к электрокаталитической активности цитохрома P450 3A4 выявлена

электрохимическими методами и подтверждена в исследовании *in vivo* у пациентов с онихомикозом ногтей, получающих терапию итраконазолом.

В результате проведенного исследования внесены изменения 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.

Поскольку витамины группы В ингибируют электрокаталическую активность цитохрома P450 3A4 и высокие дозы аскорбиновой кислоты их применение в составе комплексной терапии может увеличивать риск относительной передозировки одновременно используемых лекарственных препаратов. В связи с наличием индуцирующего действия одновременное назначение коэнзима Q, витамина E, витамина A, таурина, низких доз витамина C может привести к снижению фармакологического эффекта применяемых одновременно лекарственных препаратов.

Составленная диссертантом классификация витаминов и витаминоподобных веществ по 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 этиопатогенетической терапии.

Автору удалось определить перспективные направления развития клинической фармакологии и терапии-как регуляция активности цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами. Сформулированные диссертантом практические рекомендации могут быть использованы в работе медицинских учреждений.

СВЯЗЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ С ПЛАНОМ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (№ государственной регистрации 01200906306).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ИПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова 03.12.2013 (протокол №8).

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ СОИСКАТЕЛЯ В РАЗРАБОТКЕ ПРОБЛЕМЫ

Махова Анна Александровна самостоятельно осуществляла электрохимические исследования, набор добровольцев и пациентов в исследование после проверки соответствия критериям включения/невключения, сбор биоматериала и его анализ, их клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Автор самостоятельно разработала схемы фармакотерапии, апробированные в данной работе. Автором лично проведена статистическая обработка обобщенного материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

ПОЛНОТА ОПУБЛИКОВАНИЯ В ПЕЧАТИ

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 29 научных трудах соискателя, в том числе 10 научных

трудов опубликованы в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи в зарубежной печати, 2 книги, 1 глава в иностранной книге.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в качестве рекомендаций для практикующих врачей в ГКБ №23 имени И.В. Давыдовского, а также в учебный процесс у студентов и слушателей на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского университета.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ И ОБСУЖДЕНЫ НА:

Основные результаты диссертации доложены на IX научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Школа клинического фармаколога: «Проблемы персонализации фармакотерапии на основе биомедицинских технологий»); X научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (секция «Проблемы доклинических исследований в фармакологии и персонализации фармакотерапии»); XII научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (симпозиум «Клинико-фармакологические аспекты изучения системы цитохрома P450»); XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Школа для практикующих врачей по специальности «Клиническая фармакология»).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Маховой А.А., выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Ших Евгении Валерьевны и доктора биологических наук, профессора Шумянцева

Виктории Васильевны является научно-квалификационным трудом, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также соответствует шифру специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Маховой А.А. «Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов системы цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Научные положения диссертации соответствует формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4, 7, 8 и 18 паспорта специальности фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней л/ф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и сотрудников ФГБУ НЦЭСМП.

Присутствовало на заседании: 29 человек.

Результаты голосования: За - 29 чел., против – нет, воздержавшихся – нет.
Протокол № 7 от «13» марта 2018 года

Председатель
профессор
кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних
болезней, д.м.н.



С.Ю. Сереброва

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела
Ученого совета
« 15 » 03 20 18 г.