

## Секция «Фундаментальная медицина»

### Возможность регулирования электрокаталитической активности цитохромов P450 3A4 антиоксидантами

*Махова Анна Александровна*

*Кандидат наук*

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, лечебный, Москва, Россия*

*E-mail: annabramova@gmail.com*

Регуляция активности ферментов, и в частности, цитохромов P450, экзогенными веществами может происходить по различным механизмам: аллостерическая регуляция, торможение ферментативной реакции ингибиторами, влияние детергентов [1,3].

Цель исследования: Показать в эксперименте, что витамин С, витамин А, витамин Е, кудесан, обладающие антиоксидантными свойствами, влияют на каталитическую активность цитохрома P450 3A4.

Материалы и методы: Для исследования электроаналитических характеристик использовали вольтамперные отклики электродов, регистрируемые с помощью цикловольтамперометрии и вольтамперометрического анализа (квадратно-волновой и дифференциальной импульсной вольтамперометрии).

Результаты: Показано, что в присутствии витамина С (0,28 -1,12 мМ) возрастает катодный восстановительный ток цитохрома P450 3A4, но 100 мкМ ретинол ацетат (витамин А) не вызывал дополнительный рост восстановительного тока. В присутствии витамина С и токоферола ацетата (витамин Е) наблюдается рост дополнительного каталитического тока, что характерно для электрохимического поведения субстратов цитохромов P450. На основе анализа электрохимических параметров разработан алгоритм, позволяющий различить механизмы действия антиоксидантов и типичных субстратов цитохрома P450 3A4. Так как восстановление гема цитохрома P450 является основной стадией в катализе и сопровождается генерированием активных форм кислорода (АФК) [4], вещества, проявляющие антиоксидантные свойства, могут влиять на каталитические функции этого гемопroteина. Электрохимический анализ каталитической активности цитохрома P450 3A4 показал, что витамины С, А, Е и кудесан влияют на восстановление цитохрома P450 3A4 [6,7].

Выводы: Изменение активности цитохрома P450 3A4 под действием антиоксидантных витаминов при их назначении в комбинации с лекарственными препаратами, метаболизирующимися этой формой цитохрома P450, может привести к изменению фармакодинамической эффективности, что требует от врача повышенного внимания, так как может привести к изменению профиля эффективности/безопасность применяемого лекарственного средства.

### Литература

1. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10 // РМЖ. 2008. Т. 16. № 5.
2. Aejmelaeus R., Metsa-Ketela T. et al. Ubiquinol-10 and total peroxyl radical trapping capacity of LDL lipoproteins during aging: the effects of Q-10 supplementation // Mol. Aspects Med. 1997, 18, 113-120.

3. 3.Im, S.C.; Waskell, L. The interaction of microsomal cytochrome P450 2B4 with its redox partners, cytochrome P450 reductase and cytochrome b5. Arch. Biochem. Biophys. 507:144-153; 2011.
4. 4.Zhang, L.; Reynolds, K.S.; Zhao, P.; Huang, S.M. Drug interactions evaluation: An integrated part of risk assessment of therapeutics. Toxicol. Appl. Pharmacol. 243:134-145; 2010.
5. 5.Lewis, D.F.V. Guide to Cytochrome P450, Structure and function, London and New York, 2001
6. 6.В. В. Шумянцева, Е. В. Ших, А. А. Махова, Т. В. Булко, В. Г. Кукес, О. С. Сизова, Г. В. Раменская, С.А. Усанов. А.И. Арчаков, Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома P450 3A4: фармакокинетические исследования и электроанализ каталитических свойств. Биомедицинская химии, 2011, т.57, вып. 3, 343-354.
7. 7.Makhova, A.A.; Shumyantseva, V.V.; Shich, E.V.; Bulko, T.V.; Kukes, V.G.; Sizova, O.S.; Ramenskaya, G.V.; Usanov, S.A.; Archakov, A.I. Electroanalysis of Cytochrome P450 3A4 Catalytic Properties with Nanostructured Electrodes: The Influence of Vitamin B Group on Diclofenac Metabolism. BioNanoSci. 1:46-52; 2011.

#### **Слова благодарности**

научному руководителю: профессору кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Е.В.Ших