



Экспериментальное обоснование возможности регуляции активности P450 3A4 таурином с целью оптимизации фармакотерапии антибиотиками-макролидами

Е.В. Ших¹, А.А. Махова²

1 – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

2 – Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Контактная информация: Ших Евгения Валерьевна, chih@mail.ru

Показана возможность витаминов и таурина выступать в качестве средств регуляции биотрансформации лекарственных веществ путем изменения активности системы цитохрома P450 3A4. Для исследования каталитической активности цитохромов P450 могут быть применены электрохимические системы. Перспективным является изучение в эксперименте возможности нивелирования антиоксидантами (в том числе таурином) блокирующего эффекта макролидов (кларитромидина) на активность цитохромов P450.

Ключевые слова: таурин, цитохром P450 3A4, макролиды, электрохимические исследования, индукция, антиоксиданты.

Введение

Важнейшей задачей современной медицины является повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии, которая может быть решена не только путем поиска новых лекарственных веществ, но также благодаря более рациональному использованию уже существующих лекарственных средств, а также поиску индукторов и ингибиторов биотрансформации лекарственных веществ. Для целенаправленной регуляции биотрансформации лекарственных веществ, путем изменения активности

системы цитохрома P450, наиболее пригодны природные регуляторы – витамины и витаминоподобные вещества, которые являются естественными компонентами внутренней среды, отличаются безвредностью и физиологичностью действия [1, 4, 5].

Цитохромы P450 играют огромную роль в метаболизме лекарственных препаратов, при этом, образуящиеся в организме активные формы кислорода (АФК) могут взаимодействовать с цитохромом P450, вызывая инактивацию фермента. Антиоксиданты снижают

уровень АФК, повышая активность цитохрома P450. Направленная регуляция каталитического цикла цитохрома P450 может приводить как к снижению скорости метаболизма лекарственных препаратов, так и к активации ферментативного гидроксилирования субстратов. Это особенно важно в случае выявления пониженной экспрессии определенной формы цитохрома P450 [5, 6].

В наших экспериментальных электрохимических исследованиях мы показали, что витамины-антиоксиданты (витамин А, Е, аскорбиновая кислота), коэнзим Q10, таурин модулируют активность цитохрома P450 3A4, что может приводить к улучшению его работы и повышению эффективности метаболизма препаратов-субстратов цитохрома P450 3A4 [6, 7].

1.1. Роль таурина в организме человека.

Важным метаболитом, определяющим состояние клеточного иммунитета, уровень антиоксидантной защиты, детоксикационных возможностей организма, является серосодержащая аминокислота - таурин. Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) является наиболее распространенной из свободных аминокислот в организме человека и играет важную роль в таких биологических процессах как конъюгация желчных кислот, поддержание гомеостаза кальция, осморегуляция и стабилизация мембран. У людей, таурин образуется в гепатоцитах в результате обмена веществ из метионина и цистеина через гипотаурин. Таурин в высокой концентрации содержится в сердечной мышце, центральной нервной системе, лейкоцитах, скелетной мускулатуре. Другие клетки (например, нейтрофилы)

содержат очень высокие концентрации таурина, посредством захвата вещества непосредственно из крови, куда таурин поступает как из эндогенных источников, так и из пищи. Биосинтетические способности человека производить таурин ограничены у новорожденных, а также снижаются с возрастом и при некоторых патологических процессах (травмы, сепсис). В таких ситуациях, поступление таурина является важным источником этой аминокислоты [2, 8]. Органические осмолиты, такие как таурин, имеют уникальные биофизические и биохимические свойства. Эти вещества накапливаются в клетках без изменения ее гомеостаза, структуры и функции в отличие от электролитов и мочевины, которые могут повреждать клетку, когда накапливаются в ней в больших количествах или когда возникают выраженные колебания их концентрации [2, 9].

Таурин широко применяется в медицине: в неврологии для лечения эпилепсии и мышечных дистрофий, в комплексной терапии осложнений СД, лечении атеросклероза. В офтальмологии: таурин выполняет регенеративную функцию, поддерживает осмотическое равновесие в хрусталике, обеспечивая его прозрачность (недостаток таурина приводит к развитию катаракты), обладает рядом защитных свойств (антиоксидантная защита сетчатки, снятие спазма аккомодации) при воздействии на организм человека неблагоприятных факторов [2]. Таурин способен осуществлять детоксикацию вредных соединений, что объясняет его защитные эффекты при отравлении некоторыми лекарственными препаратами и ядами. Под действием таурина улучшается печеночный кровоток и уменьшаются про-

явления цитолитического синдрома. Таурин снижает образование гипохлорной кислоты и гидроксильных радикалов, практически не воздействуя на генерацию супероксид-радикалов [10, 11].

Для исследования каталитической активности цитохромов P450 могут быть применены электрохимические системы [9, 10, 19]. Ранее электрохимическими методами подтверждено влияние витаминов группы В (тиамина - витамин В1, рибофлавина - витамин В2, пиридоксина - витамин В6) на монооксигеназную активность цитохромов P450 [6, 7, 9].

Электрохимические подходы перспективны для исследования фермент-субстратных взаимодействий вследствие высокой чувствительности. Особенностью электрохимических сенсоров на основе цитохромов P450 является использование наноструктурированных электродов для повышения чувствительности анализа.

Активные формы кислорода (АФК) могут взаимодействовать с цитохромом P450, вызывая инактивацию фермента. Направленная регуляция каталитического цикла цитохрома P450 может приводить как к снижению скорости метаболизма лекарственных препаратов, так и к активации ферментативного гидроксирования субстратов. Это особенно важно в случае выявления пониженной экспрессии определенной формы цитохрома P450. Антиоксиданты снижают уровень АФК, так как являются ловушками кислородных радикалов.

Нами исследовано влияние витаминов-антиоксидантов С, А, и Е и таурина на каталитическую активность цитохрома P450 3A4 электрохимическими методами. Показано концентрационно-зависимое стимулирующее влияние ан-

тиоксидантов на электрокатализ цитохрома P450 3A4 [12].

В клинической практике активность CYP3A4 может быть оценена по соотношению концентраций 6 β -гидрокортизола (образуется из кортизола исключительно под действием CYP3A4) и кортизола (6 β -гидрокортизол/кортизол), концентрации которых в утренней порции мочи определяются методом хромато-масс-спектрометрического анализа на ВЭЖХ. Низкие значения отношения 6 β -гидрокортизол/кортизол соответствуют низкой активности CYP3A4, а высокие – высокой [5].

Электрохимический анализ каталитической активности цитохрома P450 3A4 показал, что коэнзим Q10 [7] и таурин [5] влияют на восстановление цитохрома P450 3A4 за счет антиоксидантного действия. Эти данные позволяют предположить возможность влияния коэнзима Q10 и таурина на метаболизм лекарственных препаратов, в том числе повышать эффективность назначаемых препаратов-субстратов изоформы P450 3A4, при использовании в комплексной терапии путем модулирования активности цитохрома P450 3A4. О д н и м из примеров практического назначения индукторов цитохромов P450 3 A4, которыми являются таурин, может стать пример совместного назначения таурина и препарата из группы макролидов, поскольку известно, что ингибиторами изофермента цитохрома P-450 3A4 являются макролидные антибиотики. Однако макролиды отличаются по способности ингибировать данный изофермент. По классификации предложенной Periti P. (1992), макролиды делятся по способности ингибировать изофермент цитохрома

P-450 3A4 на 3 группы: сильные ингибиторы (1 группа) - эритромицин и тролоандомицин; умеренные ингибиторы (2 группа)- кларитромицин; макролиды не ингибирующие данный изофермент (3 группа)- азитромицин и диритромицин [3]. Таким образом, совместное применение с субстратами изофермента цитохрома P-450 3A4 макролидов 1 и 2 группы может приводить к нежелательным лекарственным реакциям. Однако, назначение индукторов системы P450, таких как таурин, возможно, приведет к нивелированию блокирующего эффекта макролидов и повышению эффективности и безопасности терапии.

Заключение

Таким образом, дополнительное назначение таурина повышает эффективность терапии антибиотиков. Однако механизм положительного действия данного витаминopodobного вещества связан, по-видимому, не только с его мощным антиоксидантным тканевым действием, но и со стабилизацией работы цитохромов системы P450. Природная система антиоксидантов, представленная как витаминами-антиоксидантами, так и такими веществами как таурин и Коэнзим Q10, которые вследствие своей доступности, распространенности в природе, лучшей изученности и родству к организму человека наиболее часто включаются в состав комплексной терапии целого ряда заболеваний. Необходимы как экспериментальные, так и клинические исследования, для более полного понимания роли таурина в модуляции активности цитохромов системы P450-человека, что может найти широкое применение в различных областях медицины.

Список литературы

1. **Бойко С.С., Бобков Ю.Г.** Роль фармакокинетики в реализации эффекта антигипоксантов // Экспериментальная и клиническая фармакокинетика. М.: Медицина. 1988. С. 60-68.
2. **Сабадаш Е.В.** Экспериментальное обоснование применения таурина в терапии туберкулеза // Диссертации к.м.н., М., 2006г
3. **Кукес В.Г.** Клиническая фармакология. Учебник // М.: «ГЭОТАР-МЕД». 2004. 930 с.
4. **Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В., Булко Т.В., Кукес В.Г., Сизова О.С. Раменская Г.В. Арчаков А.И.** Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома CYP3A4: электроанализ каталитических свойств // Биомедицина. 2010. №3. С.99-100.
5. **Сизова О.С.** Клинико-фармакологическое исследование возможности фармакологической регуляции активности цитохрома P450 3A4 у больных онихомикозом // Автореф. дис.к.м.н. 2011.
6. **Шумянцева В.В., Ших Е.В., Махова А.А., Булко Т.В., Кукес В.Г., Сизова О.С., Раменская Г.В., Усанов С.А., Арчаков А.И.** // Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома P450 3A4: фармакокинетические исследования и электроанализ каталитических свойств. Биомедицинская химия. 2011. т. 57. вып. 3. С. 343-354.
7. **Шумянцева В., Ших Е., Махова А., Булко Т., Супрун Е.** Влияние Кудесана на цитохром P450 3A4: исследование электрохимическими методами // Врач. 2013. №4. С. 40-44.

8. *Harris Ripps, Wen Shen.* Review: Taurine: A “very essential” amino acid. *Mol Vis.* 2012; 18: 2673-2686.
9. *Huxtable R.J.* Physiological actions of taurine. *Physiol Rev.* 1992;72:101-63.
10. *Jong C.J., Azuma J., Schaffer S.* Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids.* 2012;42:2223-32.
11. *Marcinkiewicz J., Wojas-Pelc A., Walczewska M., Lipko-Godlewska S., Jachowicz R., Maciejewska A., Bialecka A., Kasprowicz A.* Topical taurine bromamine, a new candidate in the treatment of moderate inflammatory acne vulgaris: a pilot study. *Eur J Dermatol.* 2008 Jul-Aug;18(4):433-9
12. *Shumyantseva V.V., Makhova A.A., Bulko T.V., Shich E.V., Kukes V.G., Usanovc S.A., Archakov A.I.* The Effect of Antioxidants on Electrocatalytic Activity of Cytochrome P450 3A4. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2013. Vol. 7. No. 2. P. 160-164.

Experimental justification of P450 3A4 activity regulation possibility by a taurine for the purpose of pharmacotherapy optimization by antibiotics macrolides

E.V. Shikh, A.A. Makhova

Previously explored vitamins and vitamin-like substances act as a means of regulating the biotransformation and pharmacological actions of drugs by altering the activity of the cytochrome P-450 3A4. To investigate the catalytic activity of the cytochromes P450 can be applied to the electrochemical system. Appointment of P450 inducers, which are antioxidants (including taurine), possibly leading to a leveling blocking effect of macrolides (Clarithromycin) and improve the efficiency and safety of care, which requires further research.

Key words: taurine, cytochrome P450 3A4, macrolides, electrochemical studies, antioxidants,

