

## ОТЗЫВ

об автореферате диссертационной работы Хохлова Александра Александровича «Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4: влияние на эффективность (гиполипидемическое действие и плейотропные эффекты) и безопасность аторвастатина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа Александра Александровича Хохлова проведена на высоком методическом уровне с использованием современных методик. Представленная тематика является актуальной в настоящее время.

Терапия статинами ассоциируется с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19% ( $p < 0,001$ ), в том числе дислокаций, растяжений, вывихов на 13% ( $p = 0,001$ ), риска развития мышечной боли на 9% ( $p = 0,02$ ).

Риск развития нежелательных лекарственных реакций имеет ряд определяющих факторов: недостаток внутриклеточного холестерина приводит к нестабильности клеточной мембраны, дефицит изопреноидов – к нарушению передачи внутриклеточных «сигналов», дефицит коэнзима Q10 – к нарушению дыхательной функции митохондрий; второй фактор – это механизмы, приводящие к изменению фармакокинетики статинов (на уровне транспортера органических ионов 1B1 (OATP1B1) в печени и на уровне изофермента 3A4 цитохрома P450).

Таким образом, изучение влияния совместного применения амиодарона, а также роль полиморфизма гена *SLCO1B1\*5* на гиполипидемические, плейотропные эффекты аторвастатина и развитие миопатии при его применении, является актуальным.

Автором по результатам проведенного исследования: впервые выявлена связь потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и факторов риска статин-индуцированной миопатии; впервые определено отсутствие влияния амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на развитие плейотропных и гиполипидемических эффектов аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг; впервые доказано отсутствие ингибирующего эффекта амиодарона в в средней суточной дозировке до 300 мг на активность изофермента цитохрома P450 3A4 при его совместном применении с аторвастатином; впервые установлена взаимосвязь между носительством С аллели по аллельному варианту *SLCO1B1\*5* и величиной противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Научные положения и выводы проведенной работы обоснованы и логически вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Исследования проведены на достаточном клиническом материале. При выполнении работы А.А. Хохлов использовал широкий набор методических приемов, позволяющих решать поставленные задачи. Подобная

основательность позволила автору не только получить многочисленные оригинальные данные, но и обусловила их высокую надежность. Необходимо отметить корректную статистическую обработку полученных результатов, что, несомненно, повышает их достоверность.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и написан грамотным научным языком. Положения, выводы и практические рекомендации изложены в автореферате четко и полно. По теме диссертации опубликовано 9 журнальных статей, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Автору принадлежит ключевая роль на всех этапах подготовки и проведения исследования.

#### Заключение

В представленном автореферате отражены основные положения диссертации Хохлова А.А., которая является завершенным научным трудом, где решена актуальная для клинической фармакологии научная задача – определена роль межлекарственного взаимодействия аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг с амиодароном в средней суточной дозировке до 300 мг на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4.

Диссертационная работа Хохлова А.А. полностью отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13 г., а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией фармакологии  
Центра фармакологии и биотехнологий  
Научно-инновационного объединения  
ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
Адрес: 355017 Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310  
Телефон: +7 (8652) 35-61-85  
E-mail: postmaster@stgma.ru

 Э.В. Бейер

Подпись д.м.н. Бейера Э.В. заверяю  
Начальник управления правового обеспечения  
и кадровой политики СтГМУ

 О.Н. Распопова

