

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – ЦИТОХРОМОВ P450 3A4 И 2C9 – БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

А.А. Махова¹, кандидат медицинских наук, В.В. Шумянцева², доктор биологических наук, профессор,
Е.В. Ших¹, доктор медицинских наук, профессор, Т.В. Булко², Е.В. Супрун², кандидат химических
наук, А.В. Кузиков², В.Г. Кукес¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН,
А.И. Арчаков², доктор биологических наук, профессор, академик РАМН

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,

²Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, РАМН

E-mail: v_shumyantseva@mail.ru

Исследовано влияние витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами (витамины А, Е, С, коэнзим Q₁₀), лекарственных антиоксидантов (этоксидол, мексидол, цитохром с), витаминов группы В (В₁, В₂, В₆), а также витаминopodobных веществ таурин и L-карнитин на ферменты I фазы метаболизма ксенобиотиков – цитохромы P450 3A4 и 2C9. В экспериментах с участием информированных добровольцев показано, что витамины группы В позволяют сократить длительность терапии нестероидным противовоспалительным препаратом диклофенак (вольтарен) и снизить ежедневную потребность в диклофенаке. Показано также положительное влияние витаминов группы В на уменьшение болевого синдрома, позволяющее сократить длительность терапии и снизить ежедневную потребность в диклофенаке. Фармакодинамические и фармакокинетические данные подтверждены в экспериментах по исследованию электрокаталитической активности цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) электрохимическими методами. При сравнении влияния витаминов группы В (В₁, В₂, В₆) в одинаковой концентрации (300 мкМ), по данным электрохимического анализа, рибофлавин (витамин В₂) наиболее эффективно подавляет взаимодействие диклофенака с цитохромом P450 3A4. Витаминopodobное вещество таурин, обладающее антиоксидантными свойствами, витамины-антиоксиданты и лекарства с антиоксидантными свойствами стимулировали электрохимическое восстановление цитохромов P450 3A4 и P450 2C9.

Ключевые слова: цитохром P450 3A4, диклофенак, антиоксиданты, электрохимия, ферментные электроды, витамины А, С, Е, витамины группы В, взаимодействие

REGULATION OF THE ACTIVITY OF DRUG METABOLISM ENZYMES – CYTOCHROMES P450 3A4 AND 2C9 BY BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

A.A. Makhova¹, V.V. Shumyantseva², E.V. Shikh¹, T.V. Bulko², E.V. Suprun², A.V. Kuzikov², V.G. Kukes¹, A.I. Archakov²

¹Sechenov First Moscow State Medical University

²Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow

A study of the influence of vitamins with antioxidant properties (vitamins A, E, C, coenzyme Q₁₀), drugs, antioxidants (etoksidol, meksidol, cytochrome c), B vitamins (B₁, B₂, B₆), and vitamin-like substances taurine and L-carnitine on the phase I xenobiotic-metabolizing enzymes – cytochrome P450 3A4 and 2C9 was performed. In experiments with participation of informed volunteers it was shown that B vitamins allow to reduce the duration of therapy with non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac (Voltaren), and diminish the daily requirement of diclofenac. There was shown also a positive effect of B vitamins on the release of pain, allowing to shorten the duration of treatment and decline the daily requirement of diclofenac. Pharmacodynamic and pharmacokinetic data were confirmed in experiments on the study of electrocatalytic activity of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) by electrochemical methods. An electrochemical approach to the study of the catalytic activity of cytochrome P450 and the influence of biologically active compounds on electrocatalysis is sensitive and effective sensor method that allows to use low concentrations of the protein on the electrode (to 10–15 mol/ electrode), to perform an analysis without protein partners (cytochrome B5 NADPH-dependent reductase), and to identify the interaction of drugs in pre-clinical experiments. In the comparison of the influence of B vitamins (B₁, B₂, B₆) in the same concentration (300 mcM) according to an electrochemical analysis, riboflavin (vitamin B₂) is most effectively inhibits the interaction of diclofenac with cytochrome P450 3A4. Vitamin-like substance taurine, possessing antioxidant properties, antioxidant vitamins and medicines with antioxidant properties stimulated electrochemical reduction of cytochromes P450 3A4 and P450 2C9. The obtained data support the availability of regulation of the pharmacokinetic parameters and the pronouncement of the pharmacodynamic effect with the help of the impact of vitamins on the activity of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P450 2C9 (CYP2C9).

Key words: cytochrome P450 3A4, diclofenac, antioxidants, electrochemistry, enzyme electrodes, vitamins A, C, E, B group vitamins, interaction

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных методов в персонализированной медицине является прослеживание в курсе лечения коррекции дозы лекарства с учетом индивидуальных особенностей пациента. Фармакогенетические тесты позволяют выявлять риск побочных действий ряда лекарственных средств – ЛС (например, антикоагулянта варфарина) персонализировано менять (корректировать) дозы лекарства. Индивидуальная реакция на этот препарат обусловлена полиморфизмом генов, кодирующих цитохром CYP2C9, а также витамин К-эпоксиредуктазу (VKORC1) [1, 13]. Фирма Roche разработала генетические тесты на основе микроэрейдной техники (Amplichip CYP450) [3] для геномных предсказаний.

Несмотря на информативность фармакогенетических тестов, их результаты не позволяют влиять на активность ферментов, метаболизирующих ЛС. Поэтому необходимо развивать другой подход, основанный на регуляции активности ферментов с помощью биологически активных соединений. Ранее нами было показано, что витамины группы В влияют на каталитическую активность цитохрома P450 3A4: тиамин (витамин В₁) и рибофлавин (витамин В₂) ингибируют, а пиридоксин (витамин В₆) стимулирует электровосстановление этого гемопротеина, но также ингибирует метаболизм диклофенака [7].

Цитохромы P450 играют огромную роль в метаболизме эндогенных соединений: этот класс ферментов метаболизирует около 75% всех ЛС. Среди 57 цитохромов P450 человека, 5 основных форм (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) осуществляют 95% реакций биотрансформации [3, 5, 6]. Цитохромы P450 3A4 и 2C9 являются наиболее активными участниками метаболизма применяемых ЛС.

Регуляция каталитической активности ферментов может протекать по различным механизмам: встраивание в мембраны, взаимодействие с белками-партнерами, химическая модификация, аллостерические механизмы. В данной работе исследовано влияние биологически активных соединений – витаминов и ЛС, обладающих антиоксидантными свойствами (витамины А, Е, С, коэнзим Q₁₀, таурин, этоксидол, цитохром с) и витаминов группы В, на электрокаталитические свойства цитохрома P450 3A4 и 2C9.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрохимические измерения проводили с помощью потенциостата PGSTAT12 Autolab («Eco Chemie» Нидерланды), снабженного программным обеспечением GPES. В работе использовали 3-контактные электроды, полученные методом трафаретной печати (ООО НПП «Автоком», Россия, <http://www.elcom-moscow.ru>); с графитовыми рабочим и вспомогательным электродами (графитовая паста для печати фирмы Achison) и хлорсеребряным электродом сравнения. Диаметр рабочего электрода 2 мм. Все по-

тенциалы приведены относительно хлорсеребряного Ag/AgCl электрода сравнения. Параметры, используемые при исследовании квадратно-волновой вольтамперометрии (КВВА): восстановление, аэробные условия; начальный потенциал 100 мВ, конечный потенциал – 600 мВ, шаг потенциала 5 мВ, амплитуда 20 мВ, частота 10 Гц. Анализ каталитической активности и влияние биологически активных соединений на восстановительный ток цитохрома P450 3A4 проводили методом КВВА по регистрации максимальной высоты катодного пика с коррекцией по базовой линии. Приведены средние результаты измерений для 3 электродов (n=3).

Рекомбинантные цитохромы P450 3A4 (165 мкМ) P450 2C9 (175 мкМ) были любезно предоставлены проф. С.А. Усановым (Институт биоорганической химии, Минск, Республика Беларусь).

Реагенты. В работе использовали следующие реактивы: дидодецилдиметиламмония бромид (DDAB), H₂AuCl₄ × 3H₂O, боргидрид натрия, цитохром с – фирмы «Sigma-Aldrich», (США), диклофенак натрия (субстанция) («Вертекс», Россия) 50 мг/мл в ампулах, витамин А (ретинол-ацетат, 0,1 М) и витамин Е (токоферол-ацетат, 0,1 М), фирма «DSM» (США), таурин (Новартис АГ). Тиамин, рибофлавин, пиридоксин (ОАО «Мосхимпрепараты» им. Н.А. Семашко, Москва). В электрохимических экспериментах использовали свежеприготовленные растворы 10 мМ диклофенака в воде, 0,28 М аскорбиновую кислоту, 0,1 М ретинол-ацетат, 0,1 М токоферол ацетат. В работе был использован Кудесан (коэнзим Q₁₀, 30 мг/мл и витамин Е 4,5 мг/мл) фирмы Аквион (Россия), www.akvion.ru, в водорастворимой форме. Этоксидол (50 мг/мл, ОАО «Синтез»), мексидол (50 мг/мл, ООО НПК «ФАРМАСОФТ», элькар (300 мг/мл L-карнитина, ООО «ПИК-ФАРМА». Витаминный комплекс «Гитагамп» (тиамина хлорида 0,025 г; рибофлавина 0,025 г, пиридоксина 0,025 г) (НПК ЭХО).

В исследовании участвовали 30 добровольцев (14 мужчин и 16 женщин) в возрасте при включении в исследование от 18 до 45 лет (средний возраст 38,5±4,5 года). В течение месяца, предшествующего исследованию, добровольцы не принимали витаминные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). На этапе скрининга волонтерам были проведены общеклинические анализы и исследования (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости), которые не выявили значимых отклонений исследуемых показателей от принятых норм. В группе добровольцев были изучены фармакокинетические параметры диклофенака при приеме его в дозе 100 мг однократно. Далее волонтеры были разделены в ходе исследования на 2 группы по 15 человек: 1-я группа – прием 2 таблеток витаминного комплекса «Гитагамп» ежедневно перорально на протяжении 7 дней, 2-я –

прием 4 таблеток «Гитагампа» ежедневно на протяжении 7 дней. На 8-й день в обеих группах проводили повторное фармакокинетическое исследование при приеме 100 мг диклофенака однократно. Образцы крови (5 мл) брали непосредственно перед приемом препарата (около 8 ч утра) и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 12 ч после приема диклофенака. Пробы отбирали из кубитальной вены по катетеру, установленному перед 1-м взятием крови. Диклофенак в плазме крови определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве внутреннего стандарта была использована флуфенамовая кислота; детекция проводилась при длине волны 275 нм [7].

Приготовление электродов. На поверхность рабочего графитового электрода наносили 2 мкл 5 мМ коллоидного раствора золота в 0,1 М DDAB в хлороформе, после испарения хлороформа (10 мин) наносили 1 мкл исследуемого гемопротейна P450 3A4 или P450 2C9. Электроды оставляли на 12 ч при 4°C во влажной камере, предотвращающей полное высыхание электродов [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетические параметры НПВП диклофенак [7]. Прием витаминов группы В позволил сократить длительность терапии диклофенаком (вольтарен) и снизить ежедневную потребность в нем. Показано также положительное влияние витаминов группы В на уменьшение болевого синдрома, позволяющее сократить длительность терапии и снизить ежедневную потребность в диклофенаке. Во всех 3 схемах приема диклофенака (прием только диклофенака, прием препарата на фоне 2 таблеток «Гитагампа» и прием препарата на фоне 4 таблеток «Гитагампа») максимальная концентрация диклофенака при однократном разовом приеме статистически достоверно ниже, чем при курсовом применении как 2, так и 4 таблеток «Гитагампа» (соответственно $t=4,07$ и $t=14,4$; $p<0,001$; рис. 1). Таким образом, нагрузочные дозы витаминов группы В оказывают статистически значимое влияние на величину максимальной концентрации диклофенака.

С целью валидации влияния исследованных ЛС на активность цитохромов P450 3A4 и 2C9 проведены эксперименты в системах электрод/цитохром P450 3A4 и электрод/цитохром P450 2C9. Электрохимические подходы перспективны для исследования фермент-субстратных взаимодействий вследствие высокой чувствительности [8, 9, 11]. При проведении электрохимических экспериментов были использованы 3-контактные электроды, полученные методом трафаретной печати (рис. 2). Такие печатные электроды имеют ряд преимуществ: миниатюризация, возможность работать в горизонтальном или вертикальном режиме, низкий базовый ток, широкий диапазон рабочих потенциалов, простота проведения

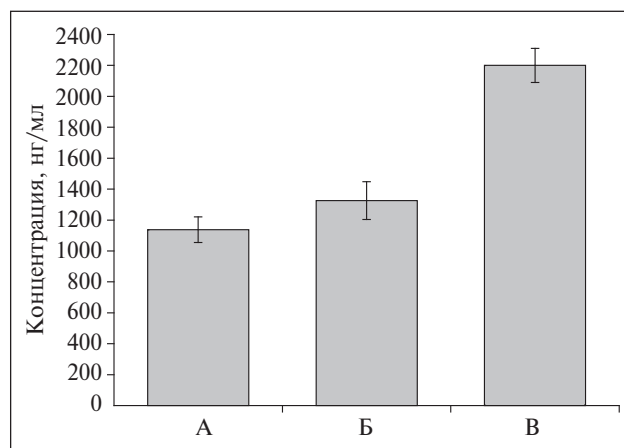


Рис. 1. Максимальная концентрация диклофенака в крови (нг/мл) при однократном разовом приеме (А), на фоне приема 2 (Б) и 4 таблеток «Гитагампа» (В)

модификации электродов для наноструктурирования и иммобилизации биологических объектов.

Особенностью электрохимических сенсоров на основе цитохромов P450 является использование наноструктурированных электродов с помощью наночастиц золота и мембраноподобного вещества дидодецилдиметиламмония бромид (DDAB) для повышения чувствительности анализа. При модификации поверхности печатных графитовых электродов 0,1 М DDAB/Au в хлороформе с последующим включением в мембраноподобную матрицу цитохрома P450 3A4 или 2C9 наблюдается прямой безмедиаторный перенос электронов между электродом и гемом. DDAB/Au/P450-электроды электроактивны при нанесении пиколярных количеств фермента на электрод. Эффективность катализа и влияние активаторов/ингибиторов оценивали по электрохимической активности иммобилизованного на электроде фермента. Для этого регистрировали катодный ток восстановления цитохрома P450 3A4 или P450 2C9 в соответствии со схемой: $Fe^{+3} + 1e \rightarrow Fe^{+2}$.

Для исследования электроаналитических характеристик были использованы 3-контактные электроды, полученные методом трафаретной печати (рис. 2). Такие печатные электроды имеют ряд преимуществ: миниатюризация, возможность работать в горизонтальном или вертикальном режиме, низкий базовый ток, широкий диапазон рабочих потенциалов, простота проведения

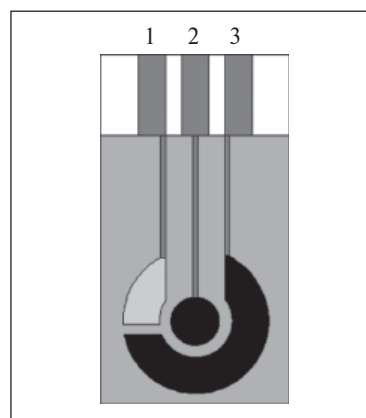


Рис. 2. Схема электрода, полученного методом трафаретной печати: 1 – хлорсеребряный электрод сравнения; 2 – графитовый рабочий электрод; 3 – вспомогательный электрод

трии и вольтамперометрического анализа (квадратно-волновой или дифференциальной импульсной вольтамперометрии). Субстраты соответствующих форм цитохромов P450 вызывают существенное повышение каталитического тока при контролируемом напряжении, а ингибиторы не изменяют или снижают максимальные амплитуды токов [10].

Было проведено сравнительное исследование влияния витаминов группы В (В₁, В₂ и В₆) в концентрации

300 мкМ на электрохимическую реакцию лекарственного противовоспалительного препарата диклофенак с цитохромом P450 3A4 (рис. 3). Рибофлавин (витамин В₂) наиболее эффективно подавляет взаимодействие диклофенака с цитохромом P450 3A4.

Направленная регуляция каталитического цикла цитохрома P450 может приводить как к снижению скорости метаболизма ЛС, так и к активации ферментативного гидроксирования субстратов. Это особенно важно в случае выявления пониженной экспрессии определенной формы цитохрома P450.

Нами было исследовано влияние витаминно-антиоксидантов (витамины С, А и Е) на каталитическую активность цитохрома P450 3A4 [10]. Поскольку восстановление гема цитохрома P450 является основной стадией в катализе и сопровождается генерированием активных форм кислорода (АФК) [2], вещества, проявляющие антиоксидантные свойства, могут влиять на каталитические функции этого гемопротейна. В электрохимических системах при восстановлении цитохромов P450 также генерируются активные формы кислорода, и можно ожидать влияния веществ-«ловушек» АФК на электрокатализ. Антиоксиданты снижают уровень АФК, так как взаимодействуют с кислородными радикалами. Было изучено также влияние на электрохимическое восстановление цитохрома P450 3A4 витаминopodobного вещества таурина, витаминного комплекса Кудесан, содержащего коэнзим Q₁₀ и витамин Е, а также ЛС этоксидола, мексидола, цитохрома с.

В присутствии витаминов А, С, Е, таурина, Кудесана и этоксидола восстановление цитохрома P450 3A4 и 2C9 протекает более эффективно. Аскорбиновая кислота в диапазоне концентраций 0,03–1 мМ стимулирует катодный восстановительный пик (электрохимический сигнал) цитохрома P450 3A4. В присутствии диклофенака – типичного субстрата цитохрома P450 3A4 – также наблюдается рост каталитического тока, свидетельствующий об электрокатализе по отношению к диклофенаку и стимулирую-

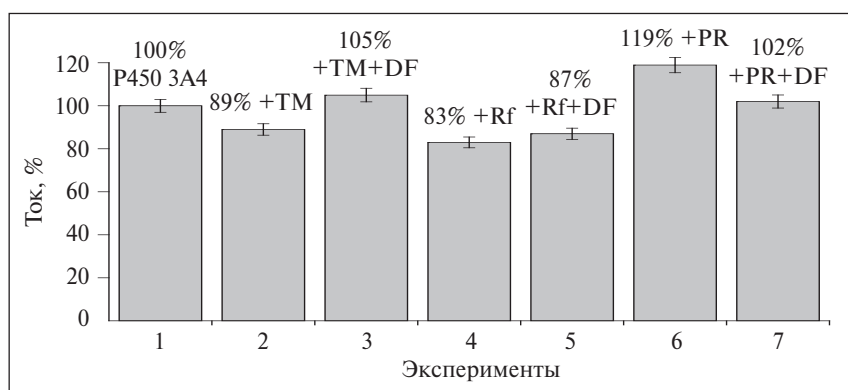


Рис. 3. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: 1 – DDAB/Au/P450 3A4; 2 – DDAB/Au/P450 3A4+тиамин – TM (0,3 мМ); 3 – DDAB/Au/P450 3A4+TM (0,3 мМ), затем диклофенак DF; 4 – DDAB/Au/P450 3A4+рибофлавин – Rf (0,3 мМ); 5 – DDAB/Au/P450 3A4+Rf (0,3 мМ), затем DF; 6 – DDAB/Au/P450 3A4+пиридоксин – PR (0,3 мМ); 7 – DDAB/Au/P450 3A4+PR (0,3 мМ), затем DF. Значения амплитуд токов КВВА скорректированы по базовой линии

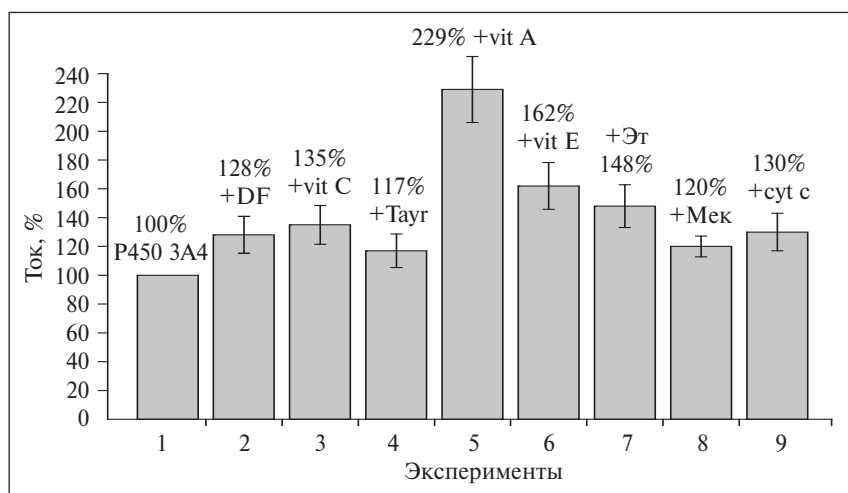


Рис. 4. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: 1 – DDAB/Au/P450 3A4; 2 – DDAB/Au/P450 3A4+диклофенак – DF; 3 – DDAB/Au/P450 3A4+витамин С – vit C (0,3 мМ); 4 – DDAB/Au/P450 3A4+таурин – Таур (0,05 мМ); 5 – DDAB/Au/P450 3A4+витамин А – vit A (0,1 мМ); 6 – DDAB/Au/P450 3A4+витамин Е – vit E (0,1 мМ); 7 – DDAB/Au/P450 3A4+этоксидол – Эт (0,2 мМ); 8 – DDAB/Au/P450 3A4+мексидол – Мек (0,2 мМ); 9 – DDAB/Au/P450 3A4+цитохром с – Cyt C (0,05 мМ); значения амплитуд токов КВВА скорректированы по базовой линии

шем действию аскорбиновой кислоты: $135 \pm 10\%$ (0,3 мМ витамин С) и $155 \pm 7\%$ (1 мМ витамин С) соответственно. В системе только цитохром P450 3A4, диклофенак дает увеличение катодного каталитического тока на $128 \pm 10\%$. Необходимо отметить концентрационно-зависимое влияние витаминов С, А и Е на восстановление цитохромов P450.

ЛС, обладающие антиоксидантными свойствами, – этоксидол и мексидол также стимулировали восстановление цитохрома P450 3A4 и P450 2C9, регистрируемое электрохимическими методами, в среднем на $148 \pm 10\%$ ($n=3$) в диапазоне концентраций 50–400 мкМ. Эффект этоксида был выше, чем эффект мексида в среднем на 20% по отношению к этим формам цитохромов P450 (рис. 4). Этоксидол и мексидол не только не снижали эффективность электрокатализа по отношению к диклофенаку, но стимулирующе влияли на каталитический ток в присутствии диклофенака и эритромицина для цитохрома P450 3A4. Каталитический ток, соответствующий диклофенаку – $128 \pm 10\%$, а эритромицину – $133 \pm 10\%$ ($n=3$). Этоксидол стимулировал электрокатализ по отношению к диклофенаку и эритромицину: каталитический ток соответствовал – $160 \pm 15\%$ и $173 \pm 15\%$ ($n=3$).

Цитохром *c* относится к группе метаболических средств и обладает цитопротекторными, антигипоксическими и антиоксидантными свойствами. Влияние цитохрома *c* на P450 3A4 исследовалось в диапазоне концентраций 10–100 мкМ. Максимальный эффект, соответствующий $130 \pm 10\%$ ($n=3$), наблюдался при 50 мкМ концентрации цитохрома *c* (см. рис. 4).

Влияние веществ с антиоксидантными свойствами на электровосстановление цитохрома P450 3A4 представлено на рис. 4.

L-карнитин, витаминоподобное вещество, активно используется в качестве биологически активной добавки для коррекции различных состояний. Исследованиями доказана эффективность L-карнитина в увеличении толерантности к стрессам и повыше-

нии адаптационных возможностей организма человека [4, 12]. Влияние L-карнитина на цитохром P450 3A4 исследовали также по регистрации электровосстановления цитохрома P450 3A4. В диапазоне концентраций 186–372 мкМ L-карнитин не оказывал влияния на катодный ток, соответствующий процессу $\text{Fe}^{+3} + \text{e} \rightarrow \text{Fe}^{+2}$. Необходимо отметить, что в присутствии L-карнитина (186 мкМ) диклофенак также проявляет субстратные свойства: регистрируется каталитический ток, сравнимый с экспериментами без L-карнитина: $125 \pm 10\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрирована возможность витаминов и витаминоподобных веществ выступать в качестве средств регуляции скорости биотрансформации и выраженности фармакологического эффекта ЛС путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в том числе системы цитохромов P450. Природные антиоксиданты, представленные как витаминами, так и такими веществами, как таурин, Коэнзим Q₁₀, вследствие своей доступности, распространенности в природе, безопасности, достаточной изученности и сродству к организму человека наиболее часто включаются в состав комплексной терапии ряда заболеваний. Представленные в статье экспериментальные данные позволяют объяснить повышение эффективности комплексной терапии при включении в нее антиоксидантов за счет изменения метаболизма применяемых патогенетических ЛС путем влияния на активность изоферментов системы цитохрома P450. Целесообразным представляется изучение возможности влияния природных антиоксидантов на активность системы цитохромов P450 в клинике, что откроет перспективы более широкого использования этой группы ЛС.

Исследования поддержаны ГК №8806 Минобрнауки

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тольпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. – Вестник РАМН, 2012; 12: 4–12.
2. Archakov A., Bachmanova G. Cytochrome P450 and Active Oxygen, Taylor and Francis, London 1990.
3. Baj-Rossi C., De Micheli G., Carrara S. «P-450-Based nano-biosensors for personalized medicine». Invited book' chapter in A. Serra (Ed) «Biosensors for Health, Environment and Biosecurity», ISBN: 978-953-307-155-8, In Tech Publisher, Vienna. – 2011; 448–482.
4. Fillmore N., Lopaschuk G. Targeting mitochondrial oxidative metabolism as an approach to treat heart failure // Biochim. Biophys. Acta. – 2013; 1833: 857–65.
5. Guengerich F. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology // Chem. Rev. Toxicol. – 2008; 21: 194–204.
6. Lewis D. Guide to Cytochrome P450. Structure and function. – London and New York, 2001; 51–75.
7. Makhova A., Shumyantseva V., Shich E. et al. Electro analysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: The influence of vitamins B group on diclofenac metabolism // BioNanoScience. – 2011; 1: 46–52.
8. Shumyantseva V., Bulko T., Rudakov Yu. et al. Electrochemical properties of cytochromes P450 using nanostructured electrodes: direct electron transfer and electrocatalysis // J. Inorg. Biochem. – 2007; 101: 859–65.
9. Shumyantseva V., Bulko T., Suprun E. et al. Electrochemical investigations of cytochromes P450 // Biochem. Biophys. Acta, Proteins and Proteomics. – 2011; 1814: 94–101.
10. Shumyantseva V., Makhova A., Bulko T. et al. Role of antioxidants in electro catalysis of cytochrome P450 3A4 // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2013; 7: 159–63.
11. Shumyantseva V., Suprun E., Bulko T. et al. Sensor systems for medical application based on hemoproteins and nanocomposite materials // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2010; 41: 25–36.
12. Zambrano S., Blanca A., Ruiz-Armenta M. et al. L-Carnitine protects against arterial hypertension-related cardiac fibrosis through modulation of PPAR-g expression // Biochem. Pharmacol. – 2013; 85: 937–44.
13. Zanger U., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation // Pharmacol. Ther. – 2013; 138: 103–141.
14. <http://cpd.ibmh.msk.su> (База данных по цитохрому P450).