

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Черных Ивана Владимировича
«ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЛИКОПРОТЕИНА-Р В
ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических
наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая
фармакология**

Гликопротеин-Р, или ABCB1-белок, – это широко представленный в организме эффлюксный мембранный белок-транспортер, одной из функций которого является защита головного мозга от проникновения из крови потенциально опасных эндогенных и экзогенных веществ, в том числе лекарственных средств. Функционирование данного транспортера в гематоэнцефалическом барьере является одной из причин фармакорезистентности эпилепсии к фармакотерапии, а также множественной лекарственной устойчивости опухолей мозга. В многочисленных исследованиях *in vitro* продемонстрирована индукция транспортера на фоне дефицита кислорода, поэтому неэффективность нейропротекторного лечения последствий церебральной ишемии может также быть причиной активного удаления нейропротекторов из головного мозга. В связи с этим фармакологическое ингибирование гликопротеина-Р представляется перспективным для повышения результативности терапии указанных патологий. Проверка данной гипотезы и послужила целью диссертационного исследования, а его актуальность и новизна продиктована широкой распространенностью ишемических патологий головного мозга.

Автором получены сведения о возрастании уровня гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере на фоне глобальной и фокальной ишемии мозга крыс, доказано участие перекисного окисления липидов и транскрипционного фактора Nrf2 в регуляции его функционирования. Выявлено, что отечественные лекарственные средства с нейропротекторной активностью – этилметилгидроксипиридина сукцинат, омберацетам и фабомотизол не являются субстратами гликопротеина-Р, что свидетельствует

о возможности их безопасного применения совместно с модуляторами транспортера. С другой стороны, этилметилгидроксипиридина сукцинат и фабомотизол продемонстрировали способность ингибировать активность гликопротеина-Р, а, значит, могут инициировать межлекарственные взаимодействия с субстратами транспортера. Обнаружено, что односторонняя окклюзия общей сонной артерии не вызывала изменения системной активности гликопротеина-Р.

В дальнейшем автором доказана неэффективность ингибирования гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере для улучшения результативности терапии фокальной ишемии мозга нейропротекторами, в связи с нарушением структуры барьера на фоне данной патологии и отсутствием барьерной функции транспортера. С другой стороны, аналогичный подход при глобальной ишемии является целесообразным из-за сохранения активной работы гликопротеина-Р.

Материалы диссертационной работы Черных Ивана Владимировича представляют существенный интерес для практической медицины и для фундаментальной науки. Полученные автором сведения расширяют наши представления о роли гликопротеина-Р при фармакотерапии ишемических патологий мозга и создают предпосылки для ингибирования транспортера в клинике для повышения эффективности лечения глобальной церебральной ишемии.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием обоснованных биологических тест-систем (кроликов и крыс), применением современных, адекватных и высокоинформативных методов исследования (фармакокинетических, иммуногистохимических, иммуноферментных), позволяющих однозначно трактовать полученные результаты и делать обобщающие выводы. Результаты работы опубликованы в ведущих российских журналах и представлены на конференциях различного уровня.

Проанализировав автореферат, можно сделать заключение, что диссертационная работа Черных И.В. «Фармакологическая регуляция гликопротеина-Р в терапии нарушений мозгового кровообращения» является фундаментальным, завершенным научным исследованием. Работа посвящена решению актуальной для фармакологии проблемы – оценке перспективности фармакологического ингибирования гликопротеина-Р для повышения эффективности нейропротекторной терапии ишемии мозга. По актуальности проведенных исследований, использованным методическим подходам, объему полученных результатов, их научной новизне и научно-практической значимости диссертация Черных И.В. соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор И.В. Черных заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, kiseleva.67@mail.ru, тел. +7(495)434-22-66 доб. 1225, 1226, 1227), доктор биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, доцент

Гина Михайловна Киселева



20 г.

Н.М. Киселева

Даю согласие на обработку и
использование персональных данных
« 30 » сентября 2021 г.