

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 представляет собой АТФ-зависимый белок-транспортер, локализованный на мембранах гепатоцитов, энтероцитов, нефроцитов и эндотелиоцитов гистогематических барьеров и играющий значительную роль в фармакокинетике лекарств и лекарственных взаимодействиях. Доказана роль транспортера в ограничении проникновения в головной мозг лекарственных веществ, принадлежащих к числу его субстратов, в том числе нейропротекторов. Также продемонстрирована индукция гликопротеина-Р на фоне гипоксии *in vitro*. Таким образом, фармакологическое ингибирование данного транспортера представляется привлекательной целью для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии церебральной ишемии. Это требует комплексного изучения функционирования транспортера на фоне различных видов циркуляторной гипоксии как на системном уровне, так и локально в гематоэнцефалическом барьере, а также оценки эффективности комбинирования нейропротектора-субстрата транспортера с ингибитором его активности при лечении ишемических патологий мозга. С целью прогнозирования возможных фармакокинетических взаимодействий целесообразно также оценить принадлежность нейропротекторных лекарственных средств к числу модуляторов активности и субстратов гликопротеина-Р. В связи с этим, тема диссертации, безусловно, актуальна и своевременна, а цели и задачи соответствуют теме диссертации.

Автором получены ценные сведения о повышении абсолютного количества гликопротеина-Р в коре головного мозга крыс на фоне глобальной и ряде моделей фокальной церебральной ишемии, а также о корреляции между уровнем транспортера и интенсивностью перекисного окисления липидов, а также количеством Nrf2 в ткани мозга. Кроме того, выявлено повышение активности транспортера в гематоэнцефалическом барьере на фоне введения животным индуктора гликопротеина-Р – рифампицина и снижение на фоне его ингибитора – омепразола. Обнаружено, что односторонняя окклюзия общей сонной артерии не

вызывала изменения системной активности гликопротеина-Р.

Автор провел модификацию и валидировал хроматографические методики количественного определения этилметилгидроксипиридина сукцината, омберацетама и фабомотизола в плазме крови кроликов и установил, что они не принадлежат к субстратам транспортера. Также исследователем выявлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат и фабомотизол снижают функциональную активность Pgp при курсовом введении кроликам, а фабомотизол также снижает его количество на билиарной поверхности гепатоцитов.

В дальнейшем автором показано, что комбинация нейропротектора-субстрата гликопротеина-Р — нимодипина и ингибитора транспортера — омепразола на фоне билатеральной окклюзии общих сонных артерий (модель глобальной ишемии мозга) приводила к снижению смертности и уровня неврологического дефицита животных по сравнению с изолированным введением нимодипина. Однако данная комбинация на фоне окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии (модель фокальной церебральной ишемии) не сокращала зону некроза по сравнению с изолированным применением нейропротектора. В результате автор заключает, что фармакологическое ингибирование транспортера для повышения эффективности нейропротекторной терапии актуально только при глобальной церебральной ишемии.

Материалы диссертационной работы И.В. Черных представляют большой интерес как для практической медицины, так и для фундаментальной науки. Они расширяют наши представления о роли белка-транспортера гликопротеина-Р при фармакотерапии ишемических патологий мозга.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением адекватных и высокоинформативных методов исследования, позволяющих однозначно трактовать полученные результаты и делать обобщающие выводы.

Судя по автореферату, диссертационная работа И.В. Черных «Фармакологическая регуляция гликопротеина-Р в терапии нарушений мозгового кровообращения» является фундаментальным, самостоятельным, завершенным научным исследованием. Работа посвящена решению актуальной для фармакологии проблемы — изучению функционирования гликопротеина-Р на фоне церебральной ишемии и механизмов его регуляции, а также оценке перспективности фармакологического ингибирования

транспортера для повышения эффективности лечения ишемии мозга. По актуальности проведенных исследований, использованным методическим подходам, объему полученных результатов, их научной новизне и научно-практической значимости диссертация И.В. Черных полностью 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 искомой степени по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Руководитель лаборатории патологии мозга
Московского научно-исследовательского
института психиатрии - филиал Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и наркологии имени
В.П. Сербского» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации
(Московский НИИ психиатрии,
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского»
Минздрава России),
доктор медицинских наук по специальности биохимия,
профессор



М.Г. Узбекиов

Подпись М.Г. Узбекиова заверяю
Ученый секретарь НМИЦ ПН им. В.П. Сербского
кандидат медицинских наук



С.В. Шпорт

Реквизиты: 107076, г. Москва, ул. Потешная, д.3, к. 10
сайт: <http://mniip.serbsky.ru/>,
эл. почта: info@serbsky.ru

Даю согласие на обработку и
использование персональных данных
28 сентября 2021 г.



М.Г. Узбекиов