

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 18 ноября 2021 года № 11

О присуждении **Черных Ивану Владимировичу**, гражданину РФ,
ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Фармакологическая регуляция гликопротеина-Р в терапии нарушений мозгового кровообращения» по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология принята к защите 27 июля 2021 г., протокол № 08 диссертационным советом 24.1.183.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Черных Иван Владимирович, 1988 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Влияние финастерида, альфузозина и их комбинации на функциональную активность гликопротеина-Р в условиях нормы и экспериментальной гипоксии» защитил в 2013 году в диссертационном совете Д 208.097.02, созданном на базе ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности заведующего кафедрой фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет

имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России).

Диссертация выполнена на кафедре фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Якушева Елена Николаевна, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

Мирошниченко Игорь Иванович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией;

Зарубина Ирина Викторовна – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра фармакологии, старший преподаватель;

Яснецов Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, в своем положительном заключении, подписанном Новиковым Василием Егоровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии указала, что

диссертация Черных Ивана Владимировича «Фармакологическая регуляция гликопротеина-Р в терапии нарушений мозгового кровообращения» на соискание ученой степени доктора биологических наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической проблемы по оценке перспективности фармакологического ингибирования белка-транспортера гликопротеина-Р для повышения эффективности нейропротекторной терапии церебральной ишемии. Работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 154 печатные работы в том числе, по теме диссертации опубликована 51 работа: 20 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 8 – в журналах, индексируемых в WoS, Scopus. Получено 2 патента РФ и оформлены 4 рационализаторских предложения ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Статьи опубликованы в следующих журналах – 4 статьи – в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология» (Scopus), общим объемом 21 страница; 1 статья в журнале «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» (Scopus), 5 страниц; 1 статья в журнале «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» (Scopus), 6 страниц; 1 статья – в журнале «Нейрохимия» (WoS), 5 страниц; 1 статья – в журнале «Успехи физиологических наук» (Scopus), 10 страниц; 5 статей – в журнале «Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова» общим объемом 39 страниц; 2 статьи – в журнале «Российский

физиологический журнал им. И.М. Сеченова», общим объемом 17 страниц; 2 статьи – в журнале «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» общим объемом 16 страниц; 1 статья – в журнале «Научные ведомости Белгородского государственного университета», 5 страниц; 1 статья – в журнале «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина», 8 страниц; 1 статья – в журнале «Наука молодых (Eruditio Juvenium)», 7 страниц; типографского издания.

В статьях представлены собственные результаты и анализ экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Ингибирование активности ABCB1-белка при нарушении мозгового кровообращения может повысить эффективность фармакотерапии / **И.В. Черных**, А.В. Щулькин, С.К. Правкин, М.В. Гацаного, Е.Н. Якушева // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2021. – Т.15, №1. – С.65–70.
2. Функциональная активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере на фоне ишемии–реперфузии головного мозга / **И.В. Черных**, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, А.С. Есенина, М.М. Градинарь, П.Ю. Мыльников, М.В. Гацаного // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2019. – Т.105, №5. – С.657–664.
3. Метод анализа функциональной активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере / **И.В. Черных**, А.В. Щулькин, П.Ю. Мыльников, М.В. Гацаного, Н.М. Попова, Е.Н. Якушева // *Нейрохимия.* – 2019. – Т.36, №1. – С.84–88. Якушева Е.Н.
4. Влияние афобазола на функциональную активность и экспрессию гликопротеина-Р в эксперименте / Е.Н. Якушева, **И.В. Черных**, А.В. Щулькин, М.В. Гацаного // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2017. – Т.80, №9. – С.69–72.

5. Оценка принадлежности лекарственных препаратов к ингибиторам и индукторам белка-транспортера гликопротеина-R в эксперименте *in vivo* / Е.Н. Якушева, Д.А. Сычев, А.В. Щулькин, **И.В. Черных**, М.В. Гацанога // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т.81, №1. – С.17–23.

6. Анализ принадлежности препарата ноопепт к субстратам и модуляторам функциональной активности ABCB1-белка в эксперименте *in vivo* / **И.В. Черных**, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, М.В. Гацанога // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т.25, №1. – С.30–41.

7. Изучение принадлежности фабомотизола к субстратам гликопротеина-R / **И.В. Черных**, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, М.В. Гацанога, Н.М. Попова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т.25, №4. – С.538–550.

8. Методика определения принадлежности лекарственных средств к числу субстратов гликопротеина-R / Е.Н. Якушева, **И.В. Черных**, А.В. Щулькин, М.В. Гацанога // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015, №3. – С.49–53.

9. Экспрессия гликопротеина-R в гематоэнцефалическом барьере при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий / **И.В. Черных**, Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин, И.Ю. Виноградов, Д.С. Титов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2015. – Т.29, №4 (201). – С.91–95.

10. Оценка принадлежности мексидола к субстратам, ингибиторам или индукторам гликопротеина-R / Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин, **И.В. Черных** // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т.78, №5. – С.19–23.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы

- на диссертацию: заключение организации, где выполнялась работа
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России: заключение положительное,

содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации положительный, критических замечаний не содержит, содержит вопросы уточняющего и дискуссионного характера (ответы приведены в стенограмме);

- на автореферат из ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Минздрава России от ректора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, д.м.н., профессора, чл.-корр. РАН Д.А. Сычева; из РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России от профессора кафедры фармакологии педиатрического факультета, д.м.н., доцента Н.М. Киселевой; из ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» от заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, д.м.н., профессора М.В. Покровского; из Московского НИИ психиатрии, филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России от руководителя лаборатории патологии мозга, д.м.н., профессора М.Г. Узбекова. Все отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Мирошниченко Игорь Иванович – специалист в области фармакокинетики и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Его работы посвящены изучению фармакокинетики лекарственных веществ, оценки фармакокинетических межлекарственных взаимодействий и проведению терапевтического лекарственного мониторинга.

Зарубина Ирина Викторовна – специалист фармаколог, ее работы посвящены изучению фармакотерапии ишемических состояний, влиянию прекондиционирования на развитие ишемических повреждений.

Яснецов Виктор Владимирович – специалист в области экспериментальной фармакологии. Одна из областей его исследований –

ишемические повреждения, роль антиоксидантов, антигипоксантов, ноотропов.

Работа Черных И.В. посвящена экспериментальному изучению функционирования белка-транспортера гликопротеина-Р и механизмов его регуляции на фоне различных ишемических патологий мозга, а также оценке перспективности его фармакологического ингибирования с целью повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии церебральной ишемии. Получены результаты, которые необходимо учитывать при нейропротекторной терапии ишемии головного мозга в неврологической практике, а также для прогнозирования фармакокинетических межлекарственных взаимодействий в клинике.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилю диссертации Черных И.В. соответствуют работы кафедры фармакологии по изучению нейропротекторов и антигипоксантов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана и экспериментально обоснована научная концепция фармакологического ингибирования белка-транспортера гликопротеина-Р для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии глобальной церебральной ишемии;

предложен подход к тестированию лекарственных веществ с нейропротекторной активностью на доклиническом этапе в экспериментах *in vivo* на принадлежность к числу субстратов и модуляторов активности гликопротеина-Р;

доказана принадлежность лекарственных средств с нейропротекторной активностью – этилметилгидроксипиридина сукцината и фабомотизола к ингибиторам активности гликопротеина-Р;

определена регуляция функционирования гликопротеина-Р транскрипционными факторами Nrf2 и HIF-1 на фоне фокальной и глобальной церебральной ишемии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что фармакологическое ингибирование белка-транспортера гликопротеина-Р целесообразно для повышения эффективности нейропротекторной терапии глобальной ишемии головного мозга, однако не является актуальным на фоне фокальной церебральной ишемии из-за нарушения структуры гематоэнцефалического барьера.

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)

использован комплекс фармакологических, биохимических, хроматографических, иммуногистохимических и иммуноферментных методов, позволяющих изучить функционирование белка-транспортера гликопротеина-Р в условиях церебральной ишемии, а также оценить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, омберацетама и фабомотизола на активность и синтез белка-транспортера гликопротеина-Р в опытах *in vivo*;

изложены доказательства целесообразности фармакологического ингибирования белка-транспортера гликопротеина-Р для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии глобальной церебральной ишемии;

раскрыты механизмы регуляции функционирования гликопротеина-Р на фоне церебральной ишемии, заключающиеся в активации транскрипционного фактора Nrf2, который является внутриклеточным сенсором окислительного стресса, а также HIF-1 – детектора кислородного дефицита;

изучены влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, омберацетама и фабомотизола на активность и синтез белка-транспортера гликопротеина-Р в опытах *in vivo*;

проведена модернизация подхода к оценке функциональной активности белка-транспортера гликопротеина-Р локально в гематоэнцефалическом барьере по степени проникновения в головной мозг его маркерного субстрата – фексофенадина.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в учебные программы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России положения о целесообразности фармакологического ингибирования гликопротеина-Р для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии глобальной ишемии мозга, а также в практику центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – методики тестирования новых оригинальных отечественных лекарственных препаратов на принадлежность к индукторам/ингибиторам и субстратам гликопротеина-Р в опытах *in vivo*;

определены перспективы практического использования результатов тестирования новых оригинальных отечественных лекарственных препаратов с нейропротекторной активностью на принадлежность к модуляторам активности и субстратам гликопротеина-Р в опытах *in vivo*;

разработана концепция необходимости учета возможных межлекарственных взаимодействий на уровне гликопротеина-Р при наличии в схеме лечения этилметилгидроксипиридина сукцината и фабомотизола, показавших ингибирующую активность по отношению к данному белку-транспортеру;

представлены рекомендации по тактике фармакологического ингибирования гликопротеина-Р на фоне церебральной ишемии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием валидированных методик, показана воспроизводимость результатов при неоднократном повторении экспериментов;

теория построена на известных данных о механизмах влияния классических индукторов и ингибиторов, а также ряда патологических состояний на активность и синтез гликопротеина-Р, в том числе за счет активации транскрипционных факторов HIF-1 и Nrf2, и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении опыта целенаправленного снижения функциональной активности белка-транспортера гликопротеина-Р для повышения эффективности лечения различных патологий центральной нервной системы;

использованы представительные выборочные совокупности, современные методики сбора и обработки исходной информации, адекватные фармакологические методы, доказывающие ингибирующее влияние изученных лекарственных средств с нейропротекторной активностью на функционирование гликопротеина-Р *in vivo*; сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

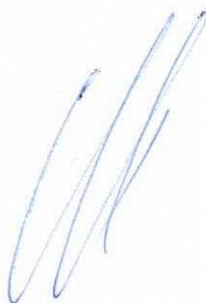
Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса подготовки диссертационной работы. Соискатель лично проводил аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме, составил программу исследования, выполнил эксперименты *in vivo*, хроматографические, иммуногистохимические и иммуноферментные исследования, обработку и интерпретацию данных, подготовил публикации по диссертационной работе, сформулировал выводы и практические рекомендации, оформил рукопись диссертации.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета (приведены в стенограмме).

На заседании 18 ноября 2021 года диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, обосновывающих новый подход к фармакологическому ингибированию белка-транспортера гликопротеина-R для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии церебральной ишемии, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области фармакологии, клинической фармакологии, присудить Черных И.В. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности 3.3.6, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного
совета 24.1.183.01
академик РАН



Сергей Борисович Середенин

Ученый секретарь
диссертационного
совета 24.1.183.01
профессор



Елена Артуровна Вальдман



18 ноября 2021 г.