

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «Смоленский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
член-корреспондент РАН,

д.м.н., профессор  Р.С. Козлов

«» 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Черных Ивана Владимировича на тему: «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.

Актуальность темы

Гликопротеин-Р (Pgp) – это мембранный белок-транспортер с широкой локализацией в организме, удаляющий из клеток различные по химической структуре эндогенные и экзогенные субстраты, одной из функций которого является защита головного мозга от проникновения из крови лекарственных средств, в том числе обладающих нейропротекторной активностью. Цереброваскулярные заболевания являются второй по частоте причиной смерти после ишемической болезни сердца. Среди них ишемические инсульты диагностируются в 65% случаев. Их терапия подразумевает реперфузию, эндоваскулярные хирургические методы лечения, базисное лечение и нейропротекцию. Возможное повышение активности Pgp в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) на фоне ишемии мозга является причиной неэффективности ее нейропротекторной фармакотерапии, которая продемонстрирована в большинстве клинических исследований.

Функционирование Pgp на фоне дефицита кислорода требует детального и комплексного изучения с выявлением механизмов регуляции работы транспортера. Направленное снижение активности Pgp может иметь терапевтическую ценность для стимуляции проникновения нейропротекторных средств-субстратов транспортера через ГЭБ. Актуальным является анализ влияния различных церебральных ишемических патологий на функционирование Pgp в головном мозге. Целесообразно оценить принадлежность нейропротекторных препаратов к субстратам и модуляторам активности Pgp при выборе препарата для последующего анализа эффективности его совместного применения с ингибитором активности

транспортера локально в ГЭБ на фоне ишемических повреждений головного мозга, при которых количество транспортера в нем растет.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа Черных И.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором в комплексном исследовании выявлены особенности функционирования белка-транспортера Pgp на фоне фокальной и глобальной церебральной ишемии: показано повышение уровня транспортера в коре головного мозга крыс при билатеральной окклюзии общих сонных артерий и на фоне окклюзии (30 и 60 мин) средней мозговой артерии с последующей 24-часовой реперфузией. Обнаружена корреляция количества Pgp с интенсификацией липопероксидации и уровнем транскрипционного фактора Nrf2 при данных патологиях.

В работе установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат и фабомотизол не являются субстратами Pgp, однако этилметилгидроксипиридина сукцинат и фабомотизол при курсовом введении ингибируют активность транспортера. Также продемонстрировано, что односторонняя окклюзия общей сонной артерии кроликов не вызывает изменения активности Pgp на уровне целостного организма.

Автором показана интенсификация активности Pgp в ГЭБ на фоне курсового введения животным индуктора Pgp – рифампицина и снижение на фоне ингибитора – омепразола.

Выявлено, что курсовое введение крысам комбинации нейропротекторного средства-субстрата Pgp – нимодипина и ингибитора транспортера – омепразола на фоне глобальной ишемии мозга снижает смертность и уровень неврологического дефицита животных по сравнению с изолированным введением нимодипина. Однако данная комбинация на фоне фокальной церебральной ишемии не сокращает зону некроза мозга по сравнению с изолированным применением нейропротектора, что связано со снижением функциональной активности транспортера в ГЭБ и нарушением его проницаемости.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Повышение количества Pgp в мозге на фоне глобальной церебральной ишемии, обнаруженное в исследовании, создает предпосылки для корректировки доз лекарственных средств-субстратов транспортера в сторону увеличения при фармакотерапии ишемических патологий мозга.

Установлена прямая зависимость функционирования Pgr от интенсивности перекисного окисления липидов. При этом количество транспортера на фоне глобальной и фокальной ишемии мозга коррелирует с уровнем транскрипционного фактора Nrf2, а HIF-1 вовлечен в регуляцию функционирования Pgr только при глобальной церебральной ишемии.

В связи с тем, что этилметилгидроксипиридина сукцинат, омберацетам и фабомотизол не являются субстратами Pgr, их применение в комбинации с модуляторами активности транспортера безопасно. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и фабомотизол снижают активность Pgr, поэтому их назначение совместно с субстратами Pgr (дигоксин, дабигатрана этексилат и др.) следует проводить с учетом возможных фармакокинетических взаимодействий на уровне данного белка-транспортера.

Повышение выживаемости животных на фоне глобальной церебральной ишемии при комбинированном введении нейропротектора-субстрата Pgr и ингибитора транспортера по сравнению с изолированным использованием субстрата показывает перспективность ингибирования активности транспортера в ГЭБ на фоне данной патологии. Однако недостоверное сокращение площади некроза при фокальной ишемии мозга при назначении аналогичной комбинации свидетельствует о нецелесообразности ингибирования Pgr в ГЭБ для повышения эффективности терапии последствий фокальной ишемии мозга, что связано с нарушением структуры и повышением проницаемости барьера.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: анализ литературы, обоснование степени разработанности проблемы, формулирование цели и задач, разработка дизайна исследования, проведение экспериментов *in vivo*, хроматографические, иммуногистохимические и иммуноферментные исследования, обработка и интерпретация данных, подготовка публикаций по диссертационной работе, написание всех глав диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в исследовании

Полученные результаты диссертационного исследования доказывают перспективность ингибирования белка-транспортера Pgr на фоне глобальной ишемии мозга для повышения результативности нейропротекции. Причем в качестве ингибитора транспортера целесообразно использовать этилметилгидроксипиридина сукцинат или фабомотизол в связи с их высокой безопасностью и наличием собственной нейропротекторной активности. С другой стороны, снижать активность транспортера на фоне фокальной церебральной ишемии не рационально, в связи с нарушением структуры ГЭБ.

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на кафедре фармакологии с курсом фармации ФДПО, кафедре нормальной физиологии с курсом

психофизиологии, кафедре патофизиологии, а также в научно-исследовательской работе ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, выполняющей тестирование новых оригинальных отечественных лекарственных препаратов на принадлежность к индукторам/ингибиторам Pgr.

Печатные работы

По теме диссертации опубликована 51 печатная работа, из них 20 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 8 – в журналах из списка Web of Science и Scopus. Получено 2 патента Российской Федерации на изобретения и оформлены 4 рационализаторских предложения ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа написана по традиционному плану, изложена на 262 страницах компьютерной печати. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов исследования (глава 3), обсуждения полученных результатов (глава 4), выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, содержащего 375 источников, в том числе 117 отечественных и 258 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 59 рисунками.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом.

Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований – опыты *in vivo* на более чем 500 крысах-самцах вистар и 86 кроликах-самцах породы Шиншилла.

Использованные методы исследования современны, информативны и соответствуют цели исследования и поставленным задачам. Адекватный выбор методик статистической обработки полученных результатов по каждой серии экспериментов придает выводам автора высокий уровень обоснованности.

В диссертационной работе автором доказано, что фармакологическое ингибирование белка-транспортера Pgr рационально для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии глобальной ишемии головного мозга, однако неэффективно на фоне фокальной церебральной ишемии.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, хорошо аргументированы. В целом, работа представляет собой завершенное диссертационное исследование, имеющее научно-практическое значение.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается, хорошо иллюстрирована и заслуживает положительной оценки. Степень достоверности

и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний и недостатков в содержании и оформлении не выявлено, встречаются неудачные стилистические выражения и опечатки.

В плане дискуссии возникают следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор транскрипционных факторов при изучении механизмов регуляции Pgr в условиях фокальной и глобальной ишемии?

2. Возможна ли реализация ингибирующего действия этилметилгидроксипиридина сукцината и фабомотизола по отношению к Pgr за счет влияния на изучаемые Вами транскрипционные факторы (HIF-1 и Nrf2)?

3. Какие нейропротекторы Вы можете рекомендовать для терапии фокальной и глобальной церебральной ишемии на основании полученных Вами результатов?

Заключение

Диссертация Черных Ивана Владимировича «Фармакологическая регуляция гликопротеина-R в терапии нарушений мозгового кровообращения» на соискание ученой степени доктора биологических наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической проблемы по оценке перспективности фармакологического ингибирования белка-транспортера гликопротеина-R для повышения эффективности нейропротекторной терапии церебральной ишемии. Работа полностью соответствует требованиям 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, протокол №14 от 26.10.2021 г.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
«26» октября 2021 г.

Новиков Василий Егорович

Подпись д.м.н., профессора Новикова В.Е. заверяю
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ

Т.Ю. Филатова

Адрес: Россия, Смоленская обл., г. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28
Телефон: +7 (481) 255 02 75, электронная почта: adm@smolgmu.ru