

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 КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 14 апреля 2022 г. № 07

О присуждении **Мыльникову Павлу Юрьевичу**, гражданину РФ,  
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние этилметилгидроксиридина сукцината на функционирование гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере в норме и при острой гипоксической гипобарической гипоксии» по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология принята к защите 27 января 2022 г. (протокол № 01 п.1) 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 **Мыльников Павел Юрьевич**, 1994 года рождения.

В 2016 г. соискатель окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «фармация».

С 2017 года до настоящего времени обучается в аспирантуре заочной формы обучения 06.06.01 Биологические науки, по профилю – фармакология, клиническая фармакология; работает в ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на кафедре фармакологии с курсом фармации ФДПО в должности ассистента с 2019 года по настоящее время.

Диссертация выполнена на базе кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

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

Официальные оппоненты:

**Ясненцов Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН); и.о. ведущего научного сотрудника – заведующего лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместителя заведующего отделом космической радиобиологии и фармакологии;

**Марышева Вера Васильевна** – доктор биологических наук, доцент, преподаватель кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» в своем положительном заключении, подписанном Покровским Михаилом Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, директором НИИ фармакологии живых систем, заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, указала, что диссертация Мыльникова Павла Юрьевича «Влияние этилметилгидроксиридина сукцината на функционирование гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере в норме и при острой гипоксической гипобарической гипоксии» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – экспериментального исследования влияния этилметилгидроксиридина сукцината на активность гликопротеина-Р в

гематоэнцефалическом барьере и оценка его действия на транскрипционные факторы, участвующие в адаптации к гипоксии, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии, что соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а её автор Мыльников Павел Юрьевич достоин присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 10 опубликованных по теме диссертации работ, из них работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 3 (2 статьи в «Журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» (в базе Scopus), общим объемом 10 страниц; 1 статья в журнале «Нейрохимия» (в базе Web of Science), объемом 5 страниц) и 1 патент РФ. В научных работах, опубликованных соискателем, отражены основные результаты проведенных исследований по изучению влияния этилметилгидроксиридина сукцината на функциональную активность гликопroteина-Р в гематоэнцефалическом барьере и относительное количество транскрипционных факторов HIF-1 $\alpha$  и Nrf2 в головном мозге.

#### Наиболее значимые работы:

1. Якушева Е.Н. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 $\alpha$ , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии [текст]/Е.Н. Якушева, **П.Ю. Мыльников**, И.В. Черных, А.В. Щулькин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 87-91.
2. Якушева Е.Н. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии [текст] / Е.Н. Якушева, **П.Ю. Мыльников**, И.В. Черных, А.В. Щулькин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 64-68.

3. Черных И.В. Метод анализа функциональной активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере [текст] / И.В. Черных, А.В. Щулькин, **П.Ю. Мыльников**, М.В. Гацанога, Н.М. Попова, Е.Н. Якушева // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36, №. 1. – С. 84-88.

4. Способ оценки функциональной активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере // Патент России №RU 2677286 С1. 2019 / Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., Попова Н.М., **Мыльников П.Ю.**

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- на диссертацию: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» положительный, критических замечаний не содержит, содержит вопросы дискуссионного характера (ответы приведены в стенограмме).
- на автореферат: из ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России от заведующего кафедрой фармакологии, д.м.н., профессора В.Е. Новикова; из ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России от профессора кафедры фармакологии педиатрического факультета, д.б.н., доцента Н.М. Киселёвой; из ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России от заведующего кафедрой фармакологии д.м.н., доцента Зайцевой Е.Н.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость; все отзывы положительные, критических замечаний нет. Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

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

Яснечев Виктор Владимирович – специалист в области экспериментальной фармакологии. Одна из областей его исследований – ишемические повреждения и эффекты антиоксидантов, антигипоксантов, ноотропов.

Марышева Вера Васильевна — специалист в области экспериментальной фармакологии, изучения механизмов развития гипоксии различного генеза и эффектов антигипоксантов.

Работа Мыльникова П.Ю. посвящена изучению возможностей и перспектив фармакологической регуляции гликопротеина-Р в ГЭБ при гипоксии.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Научная работа НИИ фармакологии живых систем, кафедры фармакологии и клинической фармакологии, соответствует профилю диссертации Мыльникова П.Ю.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* научная идея о способности этилметилгидроксиридина сукцината влиять на функционирование гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере и на относительное количество транскрипционных факторов HIF-1 $\alpha$  и Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при внутрижелудочном и парентеральном способах введения на модели острой гипоксической гипобарической гипоксии у грызунов;

*доказана* способность этилметилгидроксиридина сукцината оказывать прямое ингибирующее действие на функциональную активность гликопротеина-Р в условиях *in vitro*, а также *in vivo* локально в гематоэнцефалическом барьере коры больших полушарий головного мозга крыс;

**определенена** способность этилметилгидроксиридина сукцината повышать относительное количество транскрипционного фактора Nrf2 и препятствовать повышению относительного количества транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  в условиях гипоксии.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**установлено**, что этилметилгидроксиридина сукцинат ингибирует активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере коры больших полушарий головного мозга крыс, что может быть использовано для прогнозирования фармакокинетических межлекарственных взаимодействий;

**установлено**, что острая гипоксическая гипобарическая гипоксия повышает количество гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере коры больших полушарий головного мозга крыс, но повышенная проницаемость барьера, возможно вследствие повреждения, нивелирует защитную роль данного белка транспортёра в гематоэнцефалическом барьере в условиях дефицита кислорода;

**показано**, что этилметилгидроксиридина сукцинат в условиях нормоксии не влияет на относительное количество транскрипционных факторов HIF-1 $\alpha$  и Nrf2, однако при гипоксии способствует увеличению уровня Nrf2, что может являться важным звеном в реализации антиоксидантного действия изучаемого препарата;

**разработан** метод оценки функциональной активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере, который может быть использован для изучения фармакокинетики лекарственных веществ и оценки их локального влияния на функционирование белка-транспортера в барьере;

**Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы** модели *in vitro* на клетках линии Caco-2 и *in vivo* на крысах Wistar; определение концентрации маркерного субстрата белка-транспортёра - фексофенадина, выполнено с помощью ВЭЖХ-УФ; влияние этилметилгидроксиридина сукцината на функциональную активность гликопротеина-Р в

гематоэнцефалическом барьере определяли по оригинальной запатентованной методике в сравнении с известными индуктором и ингибитором гликопротеина-Р, а влияние на относительное количество HIF-1 $\alpha$  и Nrf2 определяли иммуногистохимически.

**установлено** в эксперименте *in vitro*, что этилметилгидроксиридина сукцинат способен ингибировать активность гликопротеина-Р;

**разработана** методика оценки активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере коры больших полушарий головного мозга крыс, основанная на анализе фармакокинетики фексофенадина – маркерного субстрата белка-транспортёра;

**выявлена** способность этилметилгидроксиридина сукцината при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг ингибировать активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере коры больших полушарий головного мозга интактных крыс;

**показано**, что при острой гипоксической гипобарической гипоксии, соответствующей подъёму на высоту 8000 м с экспозицией 30 минут, происходит повышение относительного количества гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере коры больших полушарий головного мозга крыс, однако в то же время повышается проницаемость барьера;

**установлено**, что однократное внутрибрюшинное введение этилметилгидроксиридина сукцината в дозе 50 мг/кг за 30 минут до гипоксического воздействия препятствует повышению относительного количества гликопротеина-Р и не влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера в условиях острой гипоксической гипобарической гипоксии;

**выявлено**, что однократное внутрибрюшинное в дозе 120 мг/кг и курсовое пероральное в дозе 100 мг/кг 3 раза в день в течение 14 суток введение этилметилгидроксиридина сукцината интактным крысам не влияет на относительное количество транскрипционных факторов HIF-1 $\alpha$  и Nrf2 в коре головного мозга;

**установлено**, что превентивное курсовое внутрижелудочное введение этилметилгидроксиридина сукцината в дозе 100 мг/кг 3 раза в день в течение 14 суток перед моделированием гипоксии препятствует повышению количества транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  в коре головного мозга крыс, но увеличивает количество транскрипционного фактора Nrf2.

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

Основные положения работы используются в учебном процессе при обучении студентов на кафедре фармакологии с курсом фармации ФДПО, а также внедрены в практику ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

**определены** перспективы практического использования метода оценки функциональной активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере и оценки межлекарственных взаимодействий с участием гликопротеина-Р при использовании этилметилгидроксиридина сукцината.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ:** результаты получены в экспериментах, выполненных на сертифицированном оборудовании; воспроизводимость результатов исследования обусловлена большим объемом экспериментального материала;

**теория** построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

**идея базируется** на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных данных;

**использованы** современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии в подготовке диссертационной работы. Соискатель является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: анализа данных

литературы по теме диссертационной работы, проведения экспериментальной части исследования и анализа полученных результатов, статистической обработки, формулирования выводов. При активном участии соискателя подготовлены публикации по результатам работы.

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 14 апреля 2022 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии - оценку влияния этилметилгидроксиридина сукцината на относительное количество и функциональную активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере в норме и при гипоксии, а также на относительное количество транскрипционных факторов HIF-1 $\alpha$  и Nrf2 в коре головного мозга - присудить Мыльникову Павлу Юрьевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. – 8, д.б.н. – 9), 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

Ученый секретарь  
диссертационного  
совета 24.1.183.01  
профессор

14 апреля 2022 г.



Сергей Борисович Середенин

Елена Артуровна Вальдман