

Протокол № 136

заседания диссертационного совета 24.1.158.02

от 28.12.2023

Председатель диссертационного совета - доктор медицинских наук, профессор
Васильев Вадим Борисович

Ученый секретарь – кандидат медицинских наук Мухин Валерий Николаевич

Слушали: Заключение экспертной комиссии о диссертационной работе **Трановой Юлии**, выполненной на тему «**Разработка методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам белка-транспортера BCRP in vitro**» на соискание ученой степени кандидата наук.

По отрасли наук: биологические науки

По специальности: 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

Председатель экспертной комиссии – доктор медицинских наук, профессор
Дробленков Андрей Всеволодович

Члены экспертной комиссии: доктор биологических наук Хныченко Людмила Константиновна, доктор биологических наук, профессор Лебедев Андрей Андреевич.

В заключении отмечено, что диссертация посвящена одной **актуальной** проблеме — изучению белков-транспортеров лекарственных веществ и их участия в фармакокинетике. Цель исследования — разработать и апробировать методику тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам белка-транспортера BCRP на клетках аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2). **Впервые показано**, что метотрексат в концентрации 5 мкМ и митоксантрон в концентрации 10 мкМ являются наиболее оптимальными субстратами BCRP в предложенных условиях транспортного эксперимента на клетках линии Caco-2 и могут быть использованы для оценки принадлежности тестируемых веществ к ингибиторам белка-транспортера. Установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат не относится к субстратам BCRP, но является ингибитором белка-транспортера. Доказано, что этилметилгидроксипиридина сукцинат не изменяет относительное количество BCRP в клетках линии Caco-2 при инкубации в течение 24 часов, поэтому ингибирование транспортного белка не связано с уменьшением его количества в клетках.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что методика, разработанная в ходе исследования, позволяет тестировать вещества на принадлежность к субстратам BCRP, оценивать участие белка-транспортера в фармакокинетике новых и известных лекарственных веществ, устанавливать вещества,

влияющие на функциональную активность BCRP и прогнозировать возможность их участия в межлекарственных взаимодействиях, которые имеют клиническое значение для эффективной и безопасной фармакотерапии. Показано, что этилметилгидроксипиридина сукцинат можно считать безопасным препаратом при его использовании с модуляторами активности BCRP. Однако требуется учитывать возможность изменения фармакокинетики субстратов белка-транспортера при их совместном применении с ним, т.к. этилметилгидроксипиридина сукцинат ингибирует активность белка-транспортера.

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством экспериментов с использованием широкого спектра современных методов исследования, воспроизводимостью при проведении нескольких (как минимум трех) повторений, а также корректной статистической обработкой. Выводы, сформулированные автором, соответствуют задачам исследования и полученным в работе данным.

По результатам диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и входящих в международные библиографические базы данных Web of Science и Scopus; 4 тезисов докладов в материалах всероссийских и международных конференций. Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Диссертация удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, соответствует пунктам 5 и 6 паспорта специальности научных работников 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Диссертационная работа Трановой Юлии на соискание степени кандидата биологических наук выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель – доктор медицинских наук профессор Якушева Елена Николаевна.

Постановили:

1. **Утвердить** заключение комиссии о соответствии диссертации Трановой Юлии на тему «Разработка методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам белка-транспортера BCRP *in vitro*» на соискание

ученой степени кандидата наук профиллю диссертационного совета 24.1.158.02 и паспорту специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология.

2. Принять диссертационную работу Трановой Ю. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология к открытой защите.

3. Назначить по рассматриваемой диссертации *ведущую организацию* – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119991, Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2) , который занимает лидирующие позиции по изучению системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств с целью повышения эффективности и безопасности применения лекарственных средств, и где проводятся многочисленные клинико-экспериментальные исследования в данной области.

4. Назначить официальных оппонентов:

профессора **Оковитого Сергея Владимировича** – доктора медицинских наук, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оковитый С. В.— ведущий специалист в области фармакологии и клинической фармакологии, в сфере его научных интересов находятся вопросы биохимической фармакологии, влияния лекарственных веществ, в т.ч. антигипоксантов, на органы-мишени, изучение фармакокинетики лекарственных веществ, что является одним из ключевых аспектов диссертационной работы и используемых в ней методов исследования.

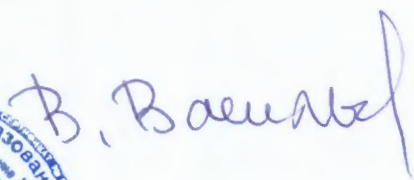
Воробьеву Викторию Владимировну – доктора медицинских наук, старшего преподавателя кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Исследования В. В. Воробьевой посвящены вопросам биохимической фармакологии,

изучению механизмов действия антигипоксантов, в том числе сукцинатсодержащих, доклиническим исследованиям лекарственных веществ.

5. Предполагаемая дата защиты – 28 марта 2024 г.
6. Утвердить список организаций и лиц для рассылки авторефератов.
7. Разрешить опубликовать автореферат на правах рукописи.

Председатель

диссертационного совета



Васильев В.Б.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Мухин В.Н.