

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28.03.2024 г. № 7

О присуждении Трановой Юлии, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам белка-транспортера BCRP *in vitro*»

по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 28 декабря 2023 г. (протокол заседания № 136) диссертационным советом 24.1.158.02,

созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Транова Юлия 20.12.1996 г. рождения. В 2020 году соискатель окончила фармацевтический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация» и получила квалификацию Провизор.

В 2023 г соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки 33.06.02 Фармация, получив квалификацию «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента кафедры.

Диссертация Трановой Юлии выполнена на кафедре фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Якушева Елена Николаевна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии.

Официальные оппоненты:

Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, заведующий,

Воробьева Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра фармакологии, старший преподаватель

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Ших Евгенией Валерьевной, доктором медицинских наук, профессором, директором Института профессионального образования, заведующим кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, утвержденном первым проректором Сеченовского университета, и утверждённом первым проректором указанного университета членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Свистуновым А.А. 8 февраля 2024 г.,

указала, что диссертация Трановой Юлии является «завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки и апробации методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности белка-транспортера BCRP, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии».

Соискатель имеет 8 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ, из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, опубликовано 4 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Щулькин А. В. Клетки линии Сасо-2 как модель для изучения абсорбции лекарственных веществ / А.В. Щулькин, Ю.С. Транова, Ю.В. Абаленихина, А.С. Есенина, А.А. Слепнев, Е.Н. Якушева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 206 (10). –

С. 63–69. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: участие в разработке концепции исследования, выполнено планирование эксперимента, проведены транспортные эксперименты с метотрексатом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом, выполнен ВЭЖХ-МС/МС анализ и статистическая обработка данных. Проведен анализ полученных результатов и подготовка работы к печати (авторский вклад составил 60%).

2. Транова Ю.С. Количественный анализ митоксантрона методом ВЭЖХ-МС/МС в среде для культивирования клеток Сасо-2 / Ю.С. Транова, А.В. Шулькин, И.В. Черных, П.Ю. Мыльников, А.А. Слепнев, Е.Н. Якушева // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 104-111. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 8 страниц. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, выполнено планирование эксперимента, определены параметры хроматографирования митоксантрона, выполнены пробоподготовка, ВЭЖХ-МС/МС анализ, валидация методики. Проведен анализ полученных данных и подготовка работы к печати (авторский вклад составил 65%).

3. Транова Ю. Методика тестирования лекарственных средств на принадлежность к субстратам и ингибиторам белка-транспортера BCRP на клетках линии Сасо-2 / Ю. Транова, А.А. Слепнев, И.В. Черных, А.В. Шулькин, П.Ю. Мыльников, Н.М. Попова, М.И. Поветко, Е.Н. Якушева. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 87–94. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 8 страниц. Вклад соискателя: участие в разработке концепции исследования, выполнено планирование эксперимента, выполнен ВЭЖХ-МС/МС анализ метотрексата, митоксантрона и кверцетина в транспортной среде, проведены транспортные эксперименты с метотрексатом и митоксантроном, выполнена статистическая обработка данных. Проведен анализ полученных результатов и подготовка работы к печати (авторский вклад составил 65%).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Новикова Василия Егоровича – доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что диссертационная работа посвящена актуальной проблеме, цель и задачи соответствуют теме диссертации и отражают сущность исследования, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и результатам.

Покровского Михаила Владимировича – доктора медицинских наук, профессора, директора НИИ Фармакологии живых систем, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что результаты имеют важное научно-теоретическое и практическое значение, поскольку разработанная методика дает возможность тестировать как новые, так и известные, в т.ч. отечественные, препараты в отношении BCRP *in vitro*, что позволяет на этапе доклинических исследований более полно изучить их фармакокинетику и прогнозировать развитие нежелательных фармакокинетических межлекарственных взаимодействий.

Романова Бориса Константиновича – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии Института фармации и медицинской химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв

положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, результаты оригинальны, корректно и точно изложены, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнения.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, посвященных изучению фармакокинетики, системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, биохимической фармакологии и антигипоксантов и их соответствием требованиям Положения о присуждении ученых степеней, а также их согласием.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методика тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, индукторам синтеза и ингибиторам белка устойчивости рака молочной железы человека (BCRP) *in vitro* на клетках линии аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2);

предложены метотрексат в концентрации 5 мкМ и митоксантрон в концентрации 10 мкМ в качестве оптимальных субстратов, показавших наибольшую асимметрию транспорта в трансвелл-системе для методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам BCRP на клетках линии Caco-2;

доказана перспективность разработанной методики путем ее апробации с использованием отечественного оригинального препарата – этилметилгидроксипиридина сукцината.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана принципиальная возможность применения разработанной методики для тестирования лекарственных веществ *in vitro* на принадлежность к субстратам и модуляторам активности BCRP, что позволяет оценить участие

белка-транспортера в фармакокинетике лекарственных веществ и развитии межлекарственных взаимодействий;

изучен транспорт субстратов BCRP: метотрексата, митоксантрона и кверцетина через монослой клеток линии Caco-2;

установлено, что метотрексат в концентрации 5 мкМ и митоксантрон в концентрации 10 мкМ являются оптимальными субстратами, показавшими наибольшую асимметрию транспорта в трансвелл-системе для методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам BCRP на клетках линии Caco-2;

установлено, что отечественный антигипоксант этилметилгидроксипиридина сукцинат не является субстратом BCRP, но ингибирует активность транспортера, не изменяя его количество;

раскрыты возможности использования высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием для количественной оценки метотрексата, митоксантрона и кверцетина применительно к проблематике работы;

проведена оптимизация методики количественного определения этилметилгидроксипиридина сукцината методом ВЭЖХ-УФ в транспортной среде.

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

разработана и внедрена в работу ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ методика тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белка-транспортера BCRP *in vitro*;

представлены практические рекомендации по использованию разработанной методики оценки *in vitro* на клетках линии Caco-2 для установления принадлежности тестируемых препаратов к субстратам и модуляторам активности BCRP на этапе доклинических исследований новых лекарственных препаратов и дополнительных исследований известных лекарственных препаратов с целью прогнозирования нежелательных

фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на уровне белков-транспортеров;

основные результаты диссертационной работы используются в образовательном процессе при обучении студентов и аспирантов на кафедрах фармакологии и фармацевтической химии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается тем, что:

результаты получены на современном сертифицированном оборудовании, с помощью современных методов исследования, оптимально подобранных для решения поставленных задач; достоверность результатов подтверждена их воспроизводимостью при проведении нескольких повторений, а также корректной статистической обработкой;

теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе результатов практического использования методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности BCRP и обобщении передового опыта по оценке участия белков-транспортеров в фармакокинетике новых и известных лекарственных веществ;

использованы сравнения авторских данных и данных, полученных другими исследователями;

объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации; выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: планировании экспериментов, проведении экспериментальной части работы, статистической обработке

полученных данных и их интерпретации, обосновании выводов, подготовке основных публикаций по теме диссертационной работы, апробации результатов исследования.

На заседании 28.03.2024 г. диссертационный совет принял решение:
за разработку и апробацию методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белка-транспортера BCRP *in vitro*, имеющей важное значение для фармакологии и клинической фармакологии, присудить Грановой Юлии степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» - 27, «против» - 0, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор


Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук


Мухин В. Н.

28 марта 2024 г.

