

**Заключение диссертационного совета 21.2.060.02,
созданного на базе
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21 апреля 2025 г. № 101

О присуждении Градинарь Марии Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Нейропротекторная роль гликопротеина-Р и его функционирование при экспериментальном паркинсоническом синдроме» по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) принята к защите 14 февраля 2025 года (протокол заседания № 94) диссертационным советом 21.2.060.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; приказ Минобрнауки России о создании диссертационного совета № 1142/нк от 23.09.2015).

Соискатель Градинарь Мария Михайловна, 7 января 1995 года рождения.

В 2020 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Работает на кафедре фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента с 2020 года по настоящее время.

Диссертация 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, доцент Шулькин Алексей Владимирович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Маслюков Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии с биофизикой, заведующий кафедрой;

Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», лаборатория биохимической фармакологии, заведующий лабораторией

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Ворониной Татьяной Александровной, доктором медицинских наук, профессором, руководителем отдела нейрпсихофармакологии, указала, что диссертационная работа Градинарь Марии Михайловны является самостоятельным законченным

научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная задача, заключающаяся в изучении биохимической регуляции функционирования белка-транспортера гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере при экспериментальном паркинсоническом синдроме, а также в оценке перспектив его индукции для профилактики развития токсического паркинсонизма, что имеет важное значение для биохимии и фундаментальной медико-биологической науки в целом.

Соискатель имеет 31 опубликованную научную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы, 2 из которых индексируются в цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Chemical Abstracts.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Общий объем опубликованных работ 3,1 печатных листа и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Индукция белка-транспортера гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере как способ профилактики паркинсонического синдрома / М.М. Градинарь [и др.] – Текст: непосредственный // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, № 3. – С. 257-262. – (Соавт.: И.В. Черных, А.В. Шулькин, А.С. Есенина, Е.Н. Якушева).

2. Роль белка-транспортера гликопротеина-Р в проникновении ротенона в головной мозг через гематоэнцефалический барьер / М.М. Градинарь [и др.] – Текст: непосредственный // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2024. – Т. 27, №2. – С. 79-86. – (Соавт.: А.В. Шулькин, П.Ю. Мыльников, И.В. Черных, Е.Н. Якушева).

3. Градинарь, М.М. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при токсическом паркинсонизме / М.М. Градинарь [и др.] – Текст: непосредственный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 10. – С. 32-37. – (Соавт: И.В. Черных, Ю.В. Абаленихина, А.В. Шулькин, Е.Н. Якушева).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего лабораторией клеточных технологий, доктора биологических наук, профессора Перфиловой Валентины Николаевны;

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» за подписью заведующей лабораторией экспериментальной и трансляционной нейрохимии Института мозга доктора медицинских наук, доцента Колотьевой Наталии Александровны;

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью главного научного сотрудника отделения расстройств аффективного спектра отдела клинко-патогенетических исследований в психиатрии Московского НИИ психиатрии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Узбекова Марата Галиевича.

Отзывы носят положительный характер, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широко известными достижениями в области нейрохимии, протеомики головного мозга, биохимии болезни Паркинсона, а также разработки новых противопаркинсонических препаратов, наличием научных публикаций в области проведенного диссертационного исследования и их соответствием требованиям Положения о присуждении ученых степеней, а также их согласием.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

изучены механизмы регуляции и оценено функционирование белка-транспортера гликопротеина-Р в головном мозге крыс при экспериментальном паркинсоническом синдроме;

разработана и валидирована методика количественного определения ротенона в ткани коры больших полушарий головного мозга крыс;

выявлено, что профилактическая индукция гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере приводит к снижению проникновения ротенона в мозг и уменьшает выраженность симптомов паркинсонизма, вызванного нейротоксином.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучены механизмы регуляции гликопротеина-Р в головном мозге при ротеноновом паркинсонизме, которые связаны с активацией редокс чувствительного транскрипционного фактора Nrf2 и повышением экспрессии гена, кодирующего белок-транспортер. При этом количество белка гликопротеина-Р не изменяется;

установлено, что развитие токсического паркинсонизма повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет снижения уровня белков плотных межклеточных контактов: ZO-1, окклюдина и E-кадгерина;

установлено, что индукция гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере является одним из способов защиты нейронов головного мозга от воздействия токсических веществ-субстратов данного белка-транспортера;

разработана методика ВЭЖХ детекции ротенона в головном мозге крыс, которая является чувствительной, селективной, точной, прецизионной и пригодна для быстрого и точного количественного определения его в биологических образцах.

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

представленные данные о снижении выраженности симптомов паркинсонизма у экспериментальных животных при комбинированном введении ротенона и рифампицина по сравнению с изолированным введением ротенона показывают перспективность индукции функциональной активности

гликопротеина-Р для профилактики развития паркинсонизма при контакте с нейротоксинами;

разработана и внедрена методика количественного определения ротенона, которую возможно использовать для диагностики отравления данным нейротоксином.

Основные результаты работы внедрены в учебный процесс кафедр фармакологии и биологической химии, а также в научно-практическую деятельность центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта;

использованы сравнения авторских данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

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.

Личное участие автора заключалось в изучении и анализе актуальной зарубежной и отечественной литературы по рассматриваемому вопросу, планировании и структурировании исследования, определении цели, проведении экспериментов, статистическом анализе и формулировке выводов. Основываясь на полученных результатах, автором были сформулированы соответствующие выводы и предложены практические рекомендации. Научные публикации, изданные по итогам работы, свидетельствуют о непосредственном вкладе автора в выполнении данного исследования.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Градинарь М.М. развернуто и обоснованно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 21 апреля 2025 года диссертационный совет принял решение за решение научной задачи – изучение особенностей биохимических механизмов регуляции и функционирования гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере на фоне экспериментального паркинсонического синдрома, а также оценке перспектив его индукции для профилактики развития токсического паркинсонизма, имеющей важное значение для биохимии, присудить Градинарь М.М. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 11 человек, из них 6 докторов наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, дополнительно введенных членов совета нет, проголосовали: за 11, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Якушева Елена Николаевна

Ученый секретарь диссертационного совета
к.м.н., доцент

Короткова Наталья Васильевна

21.04.2025