

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор _____

«30» _____

06

Р.Е. Калинин

2026 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональную активность транспортера BCRP в экспериментах *in vitro* и *in vivo*» выполнена на кафедре фармакологии.

В период выполнения диссертации соискатель Поветко Мария Ивановна являлась аспирантом кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской.

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

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1874 выдана в 2026 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской

Федерации.

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

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Актуальной проблемой современной фармакологии является изучение межлекарственных взаимодействий на уровне белков-транспортёров, в том числе BCRP как *in vitro*, так и *in vivo*. Анализ функциональной активности BCRP выполняется по оценке концентрации его субстрата в транспортной среде или крови на фоне тестируемого препарата. Выбор субстрата для исследования особенно важен в экспериментах *in vivo*. Одним из наиболее подходящих соединений для оценки ингибирующей активности лекарственных веществ *in vivo*, является сульфасалазин, так как он менее токсичен для животных и не имеет выраженных системных эффектов, способных повлиять на результаты исследования в сравнении с группой цитостатиков – основных и широко применяющихся *in vitro* субстратов BCRP.

Изучение субстратной специфичности, ингибирующей или индуцирующей активности лекарственных препаратов по отношению к белку-транспортёру BCRP поможет прогнозировать и предотвращать нежелательные межлекарственные взаимодействия и найти способы повышения терапевтической эффективности лекарственных препаратов. Следовательно, данное направление исследований является актуальным для фармакологии, клинической фармакологии и имеет как теоретическую, так и клиническую направленность.

Этилметилгидроксипридина сукцинат (ЭМГПС) – отечественный антигипоксанта и антиоксиданта, который широко используется в клинической практике для лечения неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся гипоксическим синдромом и активацией перекисного

окисления липидов. Эффективность препарата повышается при совместном использовании со средствами патогенетической терапии заболеваний, что расширило возможности его комбинированного применения. Однако, все отечественные лекарственные препараты не изучены с точки зрения потенциальных фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на уровне белков-транспортёров. Поэтому актуальной задачей является исследование влияния ЭМГПС на активность BCRP в экспериментах *in vitro* и *in vivo* для детализации фармакокинетики препарата и прогнозирования нежелательных межлекарственных взаимодействий.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор самостоятельно подготовил обзор литературы по теме диссертационной работы; выполнил транспортные эксперименты *in vitro*, эксперименты на животных *in vivo*; участвовал в разработке и валидации методик количественного анализа и выполнении ВЭЖХ-МС/МС анализа, статистической обработке и трактовке результатов; подготовил публикации по материалам исследования.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных данных, полученных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, использованием современных, валидных методов. Исследование выполнено на сертифицированном и поверенном оборудовании с последующей адекватной статистической обработкой данных, их систематизацией и анализом в соответствии с актуальными международными и отечественными рекомендациями по изучению фармакокинетики и межлекарственных взаимодействий.

Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как

отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

Разработана и валидирована методика количественного определения сульфасалазина методом ВЭЖХ-МС/МС в транспортной среде и плазме крови кроликов, отличающаяся высокой чувствительностью, селективностью и специфичностью.

В экспериментах *in vitro* на клетках линии Caco-2 установлена ингибирующая активность ЭМГПС в отношении BCRP с IC₅₀ 37,5 мкМ, которая характеризует слабый эффект в сравнении с классическим ингибитором BCRP кверцетином (IC₅₀ – 0,2 мкМ); установлено, что системное ингибирование BCRP ЭМГПС не имеет клинической значимости, однако ингибирование транспортера в желудочно-кишечном тракте может приводить к фармакокинетическим межлекарственным взаимодействиям на этапе всасывания.

Разработана *in vivo* методика анализа ингибирующей активности тестируемых веществ в отношении BCRP с использованием в качестве тест-системы кроликов самцов породы Советская Шиншилла, а в качестве субстрата – сульфасалазина в дозе 125 мг/кг массы. Показано, что предпочтительно курсовое в течение 7 дней, а не однократное внутрижелудочное введение тест-вещества для более существенной динамики активности белка-транспортера.

С помощью разработанной методики в экспериментах *in vivo* не выявлено достоверного изменения фармакокинетических параметров сульфасалазина, определяющих его концентрацию в крови на фоне однократного введения ЭМГПС и выраженную тенденцию к увеличению C_{max} при его курсовом применении, что свидетельствует о возможном ингибировании BCRP в желудочно-кишечном тракте.

В эксперименте *in vivo* установлено, что ЭМГПС при курсовом введении не влияет на фармакокинетику ривароксабана, что подтверждает их безопасное совместное применение.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

В ходе исследования были получены дополнительные сведения,

характеризующие фармакокинетику ЭМГПС и позволяющие прогнозировать фармакокинетические межлекарственные взаимодействия данного препарата на уровне белка-транспортера BCRP. Изучено влияние ЭМГПС на активность BCRP *in vitro* в широком диапазоне концентраций (0,1 мкМ-500 мкМ), установлено его ингибирующее действие на BCRP, выполнена количественная оценка ингибирующей активности препарата с расчетом полуингибирующей концентрации в сравнении с классическим препаратом – кверцетином и выяснена клиническая значимость данной особенности фармакокинетики. Для ЭМГПС показана клиническая значимость ингибирования BCRP на уровне желудочно-кишечного тракта, что может оказывать влияние на всасывание субстратов белка-транспортера, способствуя его увеличению. Это предположение было проверено в экспериментах *in vivo* с помощью разработанной методики анализа ингибирующей активности лекарственных веществ в отношении изучаемого белка-транспортера на кроликах самцах породы Советская Шиншилла. Показано, что фармакокинетика субстрата BCRP сульфасалазина не меняется при однократном введении ЭМГПС, при его курсовом применении в течении 7 дней определяется выраженная тенденция к увеличению C_{max} , что характеризует возможность ингибирования BCRP в желудочно-кишечном тракте и увеличение всасывания сульфасалазина. Фармакокинетика субстрата BCRP ривароксабана значимо не меняется на фоне ЭМГПС, что демонстрирует безопасное совместное использование препаратов. Представленную методику и дизайн эксперимента можно использовать в дальнейших доклинических и клинических исследованиях по изучению фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на уровне BCRP.

Ценность научных работ соискателя

Разработанная методика количественного определения сульфасалазина методом ВЭЖХ-МС/МС может быть использована при выполнении транспортных экспериментов *in vitro* и фармакокинетических исследований с указанным субстратом. Разработанная методика *in vivo* определения принадлежности тестируемых веществ к ингибиторам BCRP может применяться для последующего использования в экспериментах. Данные об ингибирующей активности

этилметилгидроксипиридина сукцината в отношении BCRP, полученные *in vitro* и установленное клиническое значение факта ингибирования белка-транспортера на уровне желудочно-кишечного тракта, позволяют рекомендовать применение данного препарата с осторожностью с субстратами BCRP, а именно разделение приемов с интервалом между ними более часа. Данные об отсутствии значимых изменений фармакокинетики сульфасалазина и ривароксабана на фоне курсового применения этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментах *in vivo* позволяют считать их совместное использование безопасным, но не исключают целесообразности выполнения аналогичного по цели клинического исследования.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена изучению влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на активность белка-транспортера BCRP в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с целью прогнозирования фармакокинетических межлекарственных взаимодействий. Она соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 4 статьи, в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из которых 2 статьи, в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science.

1. Development and Validation of a Quantitative Determination Method for Sulfasalazine in Rabbit Blood Plasma and Cell Culture Medium by HPLC-MS/MS / M.I. Povetko [et al.] – Text : visual // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2025. – №59. – P. 341-345. (co-auth. Mylnikov P.Y., Tranova Y., Shchulkin A.V., Polupanov A.S., Yakusheva E.N.) <https://doi.org/10.1007/s11094-025-03398-w>

2. Method for Testing Drugs Belonging to Substrates and Inhibitors of the Transporter Protein BCRP on CACO-2 Cells / Y.S. Tranova [et al.] – Text : visual // Doklady Biochemistry and Biophysics. – 2025. – P. 1-7. (co-auth. Slepnev A.A.,

Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Mylnikov P.Y., Popova N.M., Povetko M.I., Yakusheva E.N.) DOI: 10.1134/s1607672924701266.

3. Оценка влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на активность белка-транспортёра BCRP *in vitro* / М.И. Поветко, П.Ю. Мыльников, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева – Текст (визуальный) : непосредственный // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2025. – №. 3. – С. 57-64. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-57-64>

4. Экспериментальное обоснование *in vivo* методики оценки субстратов и модуляторов активности белка-транспортера BCRP / М.И. Поветко, П.Ю. Мыльников, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2026. – № 1. – С. 49-57. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-49-57>.

Диссертация «Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональную активность транспортера BCRP в экспериментах *in vitro* и *in vivo*» Поветко Марии Ивановны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: фармакологии; фармацевтической химии и фармакогнозии; фармацевтической технологии; биологической химии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава 12 человек. Результаты голосования: «за» – 12 человек; «против» – нет; «воздержалось» – нет (протокол № 1 от 14 мая 2026 года).

Председатель межкафедрального заседания:
заведующий междисциплинарным научно-образовательным
лабораторным центром
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент


Щулькин Алексей Владимирович

Подпись д.м.н., доцента Щулькина А.В. заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор


Сучков Игорь Александрович

