

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

Р.Е. Калинин

« 30 » 06 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Роль усыновленных рецепторов в регуляции клинически значимых белков-транспортёров половыми гормонами» выполнена на кафедре фармакологии и в центральной научно-исследовательской лаборатории.

В период подготовки диссертации соискатель Слепнев Александр Александрович работал в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре фармакологии в должности доцента.

В 1998 году окончил Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова по специальности «Фармация».

В 2003 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Экспериментальная сравнительная оценка гериопротекторных свойств маточного молочка, женьшеня и их комбинации» по специальности «Биохимия».

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 доцента с 2011 года по настоящее время, в должности проректора по информатизации и цифровой трансформации – с 2021 года по настоящее время.

Научный консультант – 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 фармакологии.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Белки-транспортёры, включая ABC- и SLC-суперсемейства, играют ключевую роль в транспорте биотиков и ксенобиотиков, определяя их всасывание, распределение и выведение. Особый интерес представляют клинически значимые транспортёры: Р-гликопротеин (Pgp, ABCB1) и белок резистентности рака молочной железы (BCRP, ABCG2), обеспечивающие эффлюкс веществ, а также инфлюксные транспортёры OATP1B1/OATP1B3, опосредующие захват субстратов гепатоцитами. Известно, что активность этих транспортёров может модулироваться под влиянием различных факторов, включая лекарственные средства и гормоны. В ряде исследований показано, что половые гормоны (эстрадиол, прогестерон, тестостерон) способны изменять экспрессию Pgp и BCRP, однако молекулярные механизмы этого процесса остаются не до конца изученными. Кроме того, практически отсутствуют данные о влиянии гормонов на активность OATP1B1/OATP1B3, что создает пробел в понимании регуляции транспорта ксенобиотиков.

Особую значимость приобретает изучение роли ядерных рецепторов (PXR, CAR, LXR, FXR), которые, помимо функции ксеносенсоров, участвуют в метаболической регуляции под действием гормонов. Поскольку эти рецепторы

контролируют экспрессию транспортных белков, их можно рассматривать как потенциальные посредники гормонального влияния на Pgr, BCRP и OATP1B1/OATP1B3.

Таким образом, исследование механизмов гормональной регуляции транспортеров через ядерные рецепторы в клетках, которые не являются мишенями для половых гормонов, представляет не только теоретическую ценность для биохимии, молекулярной биологии и фармакологии, но имеет также практическое значение для медицины. Полученные данные могут помочь в прогнозировании межлекарственных взаимодействий, оптимизации дозирования препаратов у пациентов с гормональными нарушениями, например, при беременности, эндокринных заболеваниях или гормональной терапии, и разработке новых стратегий преодоления лекарственной резистентности.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор самостоятельно составил обзор литературы по рассматриваемой проблеме, разработал программу исследования, выполнил эксперименты *in vitro*, биохимические исследования, а также обработал и интерпретировал полученные данные, подготовив публикации по материалам диссертации. Вклад автора в проведенное исследование составляет более 85%.

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

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием адекватных статистических методов. Полученные результаты анализировали с помощью программ StatSoft Statistica 13,0, Microsoft Excel, GraphPad Prism8. Статистическую значимость различий оценивали дисперсионном анализом (ANOVA), парные сравнения с контролем выполняли с помощью теста Даннетта или Тьюки. При анализе двух групп оценку проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты в таблицах и на графиках приведены в виде

среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В работе использованы современные методы биохимических исследований: вестерн-блот, ПЦР в реальном времени, ВЭЖХ МС/МС, фотометрические методы.

Цель сформулирована четко, задачи соответствуют заявленной цели.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований с необходимой статистической обработкой результатов.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В диссертационной работе использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

В настоящей работе впервые комплексно исследовано влияние ключевых половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) на функциональную активность, количество и экспрессию генов важнейших транспортных белков – Pgp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 – с использованием клеточных моделей кишечного (Caco-2) и печеночного (HepG2) происхождения. В ходе исследования была раскрыта ранее неизученная роль ядерных рецепторов PXR, CAR, FXR и LXR как посредников гормонального воздействия на эти транспортеры в клетках, которые не являются мишенями для половых гормонов.

Полученные данные демонстрируют, что изменение уровня изучаемых транспортных белков под действием гормонов коррелирует с однонаправленными изменениями экспрессии соответствующих генов и сопровождается функциональными изменениями их активности. При этом было установлено, что выявленные механизмы гормональной регуляции реализуются только при высоких (1–100 мкМ), превышающих физиологические, концентрациях гормонов. Это указывает на то, что наблюдаемые эффекты имеют значение преимущественно в

условиях фармакологического применения гормональных препаратов, а не при их естественном уровне в организме.

Таким образом, работа вносит принципиально новые данные в понимание механизмов регуляции транспортных белков, расширяя представления о взаимодействии эндокринной системы и системы транспорта ксенобиотиков. Полученные результаты расширяют фундаментальные знания в области биохимии, регуляции белков-транспортёров, а также имеют важное значение для прогнозирования изменений функционирования белков-транспортёров при разном гормональном статусе.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Результаты работы имеют важное практическое значение.

Понимание механизмов влияния половых гормонов на функциональную активность белков-транспортёров имеет непосредственное значение для клинической практики. В ходе работы было установлено, что эстрадиол, прогестерон и тестостерон в фармакологических концентрациях способны существенно изменять экспрессию и активность ключевых транспортёров Pgp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 через активацию ядерных рецепторов CAR, PXR, FXR и LXR. Выявлено прямое дозозависимое, тканеспецифическое ингибирующее влияние гормонов на изученные транспортёры. Эти данные особенно важны для понимания возможных лекарственных взаимодействий при назначении гормональной терапии, так как изменения в работе транспортных систем могут значительно влиять на концентрацию и межлекарственные взаимодействия применяемых препаратов.

Полученные результаты раскрывают новые аспекты регуляции транспортных белков в клетках, не являющихся классическими мишенями половых гормонов, таких как энтероциты и гепатоциты. Это открывает перспективы для разработки более точных подходов к дозированию лекарственных средств у пациентов, получающих гормональные препараты, включая контрацептивы, средства заместительной и патогенетической терапии. Особую ценность представляют

выявленные закономерности изменения активности транспортеров в зависимости от типа гормона и задействованного рецепторного механизма, что позволяет прогнозировать возможные изменения в эффективности и безопасности лекарственной терапии.

Важным практическим выводом является подтверждение того, что наблюдаемые эффекты реализуются только при терапевтических концентрациях гормонов, что подчеркивает клиническую значимость полученных данных именно для ситуаций медикаментозного гормонального воздействия. Кроме того, выявленные механизмы регуляции через ядерные рецепторы предлагают новые потенциальные мишени для направленного воздействия с целью модуляции активности транспортных белков в терапевтических целях.

Ценность научных работ соискателя

Полученные данные представляют значительную научную ценность, поскольку впервые комплексно раскрывают молекулярные механизмы регуляции ключевых транспортных белков (Pgp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3) половыми гормонами через систему ядерных рецепторов (PXR, CAR, FXR, LXR) в нецелевых клетках. Полученные данные существенно расширяют современные представления о взаимодействии эндокринной и транспортной систем организма, выявляя новые пути регуляции фармакокинетики ксенобиотиков. Особую значимость работе придает установление чёткой зависимости между гормонально-индуцированными изменениями экспрессии генов транспортеров и их функциональной активностью, что создает основу для разработки персонализированных подходов, прогнозирования межлекарственных взаимодействий и преодоления лекарственной резистентности, особенно у пациентов, получающих гормональную терапию.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена исследованию механизмов регуляции белков-транспортеров (Pgp, BCRP, OATP1B1/B3) посредством усыновленных рецепторов (CAR, PXR, FXR, LXR). Она соответствует паспорту специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 23 печатных работы, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 11 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, входящих в цитатно-аналитические базы данных Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, из которых 10 – в изданиях категории K1-K2, получено 2 патента РФ на изобретение.

1. Method for testing drugs belonging to substrates and inhibitors of the transporter protein BCRP on Caco-2 cells / Yu.S. Tranova, A.A. Slepnev, I.V., Chernykh [et al.] // Doklady biochemistry and biophysics. – 2025. – Т. 520, № 1. – С. 89-95. – (co-authors: A.V. Shchulkin, P.Yu. Mylnikov, N.M. Popova, M.I. Povetko, E.N. Yakusheva).

2. Влияние половых гормонов на экспрессию генов ABC транспортеров - Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы *in vitro* / А.А. Слепнев, А.В. Щулькин, Ю.В. Абаленихина Мыльников [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 76-82. – (соавт. П.Д. Ананьева, С.К. Правкин, Е.Н. Якушева).

3. Влияние половых гормонов на экспрессию генов, кодирующих полипептиды, транспортирующие органические анионы OATP1B1/OATP1B3 *in vitro*. А.А. Слепнев, Ю.В. Абаленихина, А.В. Щулькин [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28, № 6. – С. 21-26. – (соавт. П.Д. Ананьева, М.Г. Коноплева, М.А. Курганова, Е.Н. Якушева).

4. Регуляция полипептида, транспортирующего органические анионы OATP1B3, половыми гормонами / А.А. Слепнев, Ю.В. Абаленихина, А.В. Щулькин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 177, № 5. – С. 591-595. – (соавт. П.Д. Ананьева, Е.Н. Якушева).

5. The role of adopted orphan nuclear receptors in the regulation of an organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) under the action of sex hormones / A.V. Shchulkin, Y.V. Abalenikhina, A.A. Slepnev [et al.] // Current issues in molecular biology. – 2023. – Vol. 45, № 12. – P. 9593-9605. – (co-authors: E.D. Rokunov, E.N.

Yakusheva).

6. Количественная оценка белка резистентности рака молочной железы при беременности у кроликов / Н.М. Попова, А.А. Слепнев, Ю.В. Абаленихина [и др.] // Биомедицинская химия. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 72-77. – (соавт. А.В. Щулькин, Е.Д. Рокунов, Е.Н. Якушева).

7. Влияние половых гормонов на белок транспортер ABCG2 в клетках линии Сасо-2 / А.А. Слепнев, Ю.В. Абаленихина, Н.М. Попова [и др.] // Биологические мембраны. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 370-378. – (соавт. А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева).

8. Механизм влияния тестостерона на белок-транспортер Р-гликопротеин. А.А. Слепнев, Ю.В. Щулькин, Ю.В. Абаленихина Ю.В. [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2022. – Т. 108, № 9. – С. 1188-1199. – (соавт. Н.М. Попова, И.В. Черных, Е.Н. Якушева).

9. Клетки линии Сасо-2 как модель для изучения абсорбции лекарственных веществ / А.В. Щулькин, Ю.С. Транова, Ю.В. Абаленихина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 206, № 10. – С. 63-69. – (соавт. А.С. Есенина, А.А. Слепнев, Е.Н. Якушева).

10. Линия клеток НерG2 как модель для изучения проникновения статинов в гепатоциты / П.Д. Ерохина, А.А. Слепнев, П.Ю. Мыльников [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 206, № 10. – С. 70-76. – (соавт. С.О. Ганина, Е.А. Коняхин, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева).

11. Оценка влияния женских половых гормонов на функционирование белка-транспортера гликопротеина-Р *in vitro* / А.В. Щулькин, И.В. Черных, Н.М. Попова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 444-449. – (соавт. А.А. Слепнев, Е.Н. Якушева).

12. Патент № 2803336 с1 Российская Федерация Способ повышения количества белка резистентности рака молочной железы в эксперименте на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека: № 2023105658 от 11.03.2023 / Н.М. Попова, А.А. Слепнев, Ю.В. Абаленихина [и др.]; заявитель

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

13. Патент № 2830895 С1 Российская Федерация Способ снижения количества полипептида, транспортирующего органические анионы 1В1 (ОАТР1В1) № 2023105658 от 11.03.2023 / Е.Н. Якушева, А.А. Слепнев, А.В. Шулькин [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Диссертация «Роль усыновленных рецепторов в регуляции клинически значимых белков-транспортеров половыми гормонами» Слепнева Александра Александровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: биологической химии; фармакологии; управления и экономики фармации; фармацевтической химии и фармакогнозии; математики, физики и медицинской информатики; сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; профильных гигиенических дисциплин; центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава 17 человек. Результаты голосования: «за» – 17 человек; «против» – нет; «воздержались» – нет (протокол № 3 от 27 июня 2025 года).

Председатель межкафедрального совещания,
заведующий кафедрой
фармацевтической химии и фармакогнозии,
д.б.н., доцент

Черных Иван Владимирович

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



Сучков Игорь Александрович