

**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 доктора наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24 декабря 2025 г. № 116

О присуждении Слепневу Александру Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Роль усыновленных рецепторов в регуляции клинически значимых белков-транспортеров половыми гормонами» по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) принята к защите 16 сентября 2025 года (протокол заседания № 114) 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 Слепнев Александр Александрович, 1 ноября 1975 года рождения.

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

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Экспериментальная сравнительная оценка гериопротекторных свойств маточного молочка, женьшеня и их комбинации» по специальности «Биохимия» защитил в 2003 году в диссертационном совете, созданном на базе Рязанского

государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

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.

Диссертация выполнена на кафедре фармакологии и в центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

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:

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

Федотчева Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева Института биомедицины, профессор кафедры;

Тюренок Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии, профессор кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, в своем положительном отзыве, подписанном Корсаковым Михаилом Константиновичем, доктором химических наук, заведующим кафедрой биологической химии, указала, что диссертационная работа Слепнева Александра Александровича является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы – установления роли усыновленных ядерных рецепторов CAR, PXR, FXR, LXR α в регуляции функционирования белков-транспортеров половыми гормонами, имеющей существенное значение для биохимии.

Соискатель имеет 56 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 23 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 11 работ, 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.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Общий объем опубликованных работ 9,06 печатных листа и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

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. Влияние половых гормонов на белок транспортер ABCG2 в клетках линии Caco-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).

7. 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).

8. Клетки линии Caco-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).

9. Линия клеток HepG2 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).

10. Оценка влияния женских половых гормонов на функционирование белка-транспортера гликопротеина-P *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).

11. 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.

12. 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. Щулькин [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» за подписью заведующего лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота, доктора биологических наук Топунова Алексея Федоровича;

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики, доктора медицинских наук, профессора Егоровой Елены Николаевны;

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский

университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики, доктора медицинских наук, доцента Котовой Юлии Александровны.

Отзывы носят положительный характер, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широко известными достижениями в области биохимии, 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:

разработана концепция участия усыновленных ядерных рецепторов CAR, PXR, FXR, LXR α в качестве посредников в регуляции клинически значимых белков-транспортёров половыми гормонами;

предложены комплексные методы оценки, позволяющие установить роль усыновленных ядерных рецепторов в повышении относительного количества транспортёров Pgr, VCRP и OATP1B1/1B3 в клетках линий Caco-2 и HepG2 под действием половых гормонов – эстрадиола, прогестерона, тестостерона;

доказано дозозависимое влияние эстрадиола, прогестерона, тестостерона, наблюдающееся в высоких концентрациях (1, 10, 100 мкМ), на белки-транспортёры через усыновленные рецепторы на клетки, не являющиеся мишенями для половых гормонов;

введены представления о новом механизме защиты клеток от высоких доз половых гормонов, связанном со стимуляцией синтеза мембранных транспортных белков, посредством активации усыновленных ядерных рецепторов, который обеспечивает в энтероцитах механизмы эффлюкса за счет активации Pgr и VCRP и в гепатоцитах биотрансформацию за счет стимуляции инфлюкса с помощью OATP1B1/1B3.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано прямое дозозависимое тканеспецифическое ингибирующее действие половых гормонов при длительности экспозиции 15-30 мин на активность белков-транспортеров Pgr, VCRP, OATP1B1 и OATP1B3;

изучены эффекты половых гормонов при длительности экспозиции 24 часа на относительное количество, активность, экспрессию генов белков-транспортеров Pgr, VCRP и OATP1B1/1B3 в клетках линий Caco-2 и HepG2;

изложены особенности влияния эстрадиола, прогестерона и тестостерона в высоких концентрациях (1, 10, 100 мкМ) на количество и активность эффлюксных и инфлюксных белков-транспортеров;

раскрыты механизмы повышения количества транспортеров Pgr, VCRP и OATP1B1/1B3 под действием половых гормонов, связанные с активацией усыновленных ядерных рецепторов CAR, PXR, FXR, LXR α , установлена их регулирующая роль и специфика.

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

определены дозозависимые эффекты воздействия половых гормонов на белки-транспортеры, через усыновленные ядерные рецепторы CAR, PXR, FXR, LXR α - сигнальную систему посредников, реагирующих как ксеносенсоры;

разработана и внедрена методика комплексной оценки роли ядерных рецепторов в реализации эффектов половых гормонов на белки-транспортеры;

созданы предпосылки для прогнозирования межлекарственных взаимодействий препаратов половых гормонов при их назначении с субстратами белков-транспортеров Pgr, VCRP и OATP1B1/1B3;

представлены усыновленные рецепторы, которые можно использовать в качестве мишеней для модуляции активности белков-транспортеров Pgr, VCRP и OATP1B1/1B3;

предложены гормоны – индукторы и ингибиторы белков-транспортеров Pgr, VCRP и OATP1B1/1B3 в экспериментах *in vitro* и условия их использования.

Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедр фармакологии, биохимии и в научно-исследовательскую работу 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 с данными, полученными 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 анализе современной литературы по изучаемой проблеме, планировании и организации исследования, постановке задач, разработке дизайна, методической организации при проведении исследований, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений и выводов. Самостоятельно участвовал в проведении экспериментальной части работы, в сборе первичной информации по исследованию, во внесении полученной информации в электронные базы данных, статистической обработке результатов исследования. На основании полученных данных автором сделаны соответствующие выводы и даны практические рекомендации. Опубликованные научные работы подтверждают личное участие автора в выполнении исследования.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Слепнев А.А. развернуто и обоснованно ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 24 декабря 2025 года диссертационный совет принял

решение за решение научной проблемы установления роли усыновленных ядерных рецепторов CAR, PXR, FXR, LXR α в регуляции функционирования клинически значимых белков-транспортеров Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 половыми гормонами, которое можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное медико-социальное значение, присудить Слепневу А.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, их них 7 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 13, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председательствующий на заседании
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Калинин Роман Евгеньевич

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

A handwritten signature in blue ink, belonging to Natalya Korotkova, is located below the signature of Roman Kalinin.

Короткова Наталья Васильевна

24.12.2025