

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.12.2024 г. №10

О присуждении Рубашкиной Анне Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 21 октября 2024 г. протокол №9 диссертационным советом 21.2.058.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 160/нк от 01.04.2014 г.), адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.

Соискатель Рубашкина Анна Николаевна, 1990 года рождения, в 2014 г. окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия». С 2014 по 2016 год проходила ординатуру по специальности акушерство и гинекология на базе

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2019 году прошла курс профессиональной переподготовки по специальности клиническая фармакология на базе частного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт переподготовки и повышения квалификации специалистов здравоохранения».

В период подготовки диссертации Рубашкина Анна Николаевна являлась очным аспирантом кафедры онкологии, акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности врача акушера-гинеколога в областном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница №8» г. Иваново.

Диссертация «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии» выполнена на кафедре фармакологии; онкологии, акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Громова Ольга Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Шабанов Петр Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное

учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра фармакологии, профессор кафедры.

Дан положительный отзыв о диссертации. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Возникли некоторые замечания и вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Иловайская Ирэна Адольфовна - доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отдел общей эндокринологии, отделение нейроэндокринных заболеваний, руководитель отделения, кафедра эндокринологии факультета усовершенствования врачей, профессор курса частной эндокринологии. Дан положительный отзыв о диссертации. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Галенко-Ярошевским Павлом Александровичем - доктором медицинских наук, профессором, членом корреспондентом РАН, заведующим кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденном Андреем Николаевичем Редько - доктором медицинских наук, профессором, проректором по научно-исследовательской работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации указали, что диссертационная работа Рубашкиной

Анны Николаевны на тему «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной научно - квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора О. А. Громовой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – изучение фармакотерапевтической эффективности 7-гидроксиматаирезинола при лечении фиброзно-кистозной мастопатии.

По актуальности, научной новизне, методологии, практической значимости, полноте опубликованных результатов, оформлению диссертационная работа Рубашкиной Анны Николаевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.13г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Рубашкина Анна Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, из них 8 - в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований. В работах в достаточном объёме отражены результаты проведённого исследования, обсуждаемые на всероссийских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием. Публикации посвящены хемореактомному и хемотранскриптомному анализу влияния молекулы 7-гидроксиматаирезинола на транскрипцию генов клеток линии MCF7 (рака молочной железы), экспериментальным исследованиям влияния молекулы 7-гидроксиматаирезинола на динамику роста перевиваемой карциноме Эрлиха (рак молочной железы), а так же результатам клинических исследований у пациенток фиброзно-кистозной мастопатией. В публикациях рассмотрены

различные аспекты применимости и безопасности субстанции 7-гидроксиматаирезинола в результате анализа выживаемости и объемов опухолевого узла у аутбредных мышей-самок с перевиваемой карциномой Эрлиха, а также пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией на фоне проводимой терапии. Систематизация полученных данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов с последующим формированием выводов и практических рекомендаций выполнялись автором самостоятельно. Все работы с животными и проведение клинического наблюдения за пациентками были проведены с разрешения Этического комитета.

Общий объем публикаций составил 6,7 печатных листа и содержит 85% авторского вклада.

Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 79,94%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Рубашкина, А. Н.** Лигнаны и другие компоненты фитоэкстрактов для лечения фиброзно-кистозной мастопатии / **А. Н. Рубашкина, О. А. Громова, И. Ю. Торшин** // Вопросы диетологии. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 47–53.

2. **Рубашкина, А. Н.** Лигнан 7-гидроксиматаирезинол в контексте постгеномной фармакологии / **А. Н. Рубашкина, И. Ю. Торшин, О. А. Громова, А. Н. Галустьян** // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 49-53.

3. **Рубашкина, А. Н.** Фармакоинформационные, фундаментальные и клинические исследования 7-гидроксиматаирезинола в контексте поиска эффективных и безопасных терапевтических подходов к мастопатии / **А. Н. Рубашкина, И. Ю. Торшин, О. А. Громова** // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2024, №1. – С. 65-75

4. Торшин, И. Ю. Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола, 17-эстрадиола, фитоэстрогена β -ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата /

И. Ю. Торшин, **А. Н. Рубашкина**, Н. П. Лапочкина, О. А. Громова // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 347–360.

5. Торшин, И. Ю. Хемотранскриптомный анализ молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7 / И. Ю. Торшин, **А. Н. Рубашкина**, О. А. Громова // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 584–596.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Галустян Анны Николаевны - кандидата медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат акцентирует внимание на особенностях применения фармакоинформационного анализа в онкологии, содержит оценку представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. На основании автореферата отмечается, что диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Отзыв положительный, критических замечаний нет.

Гришиной Татьяны Романовны - заведующей кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов, подчеркивает тот факт, что адресный подход к пациенту с

фиброзно-кистозной мастопатией в постменопаузальном периоде, а так же профилактике онкологии молочной железы невозможен без оценки данных метаболитов эстрогенов. Отмечается, что результаты работы позволяют сделать заключение, что диссертация А.Н. Рубашкиной на тему: «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии» судя по автореферату, решает важную задачу в онкологии и фармакологии, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Рубашкина Анна Николаевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации - широко известными исследованиями в области фармакологии, онкологии и иммунологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- показана антипролиферативная активность 7-гидроксиматаирезинола в дозах 60 и 120 мг/сут в течение 21 суток на модели перевиваемой карциномы Эрлиха (рак молочной железы) у аутбредных мышей, получавших эстрадиола валерат, стимулирующий пролиферацию ткани.

- установлен дозозависимый антипролиферативный эффект 7-гидроксиматаирезинола. Показано, что при введении 7-гидроксиматаирезинола в дозе в 60 мг/кг/сут статистически значимые различия в среднем объеме опухолей наблюдались только на 21-е сутки, а при использовании дозы 120 мг/кг/сут средний объем опухоли был статистически значимо ниже ($p = 0,00036$), чем в группе контроля, уже на

седьмые сутки.

- выполнен транскриптомный анализ воздействия молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки линии MCF-7, указавший на дифференцированное дозозависимое уменьшение транскрипции группы генов, влияющих на экспрессию пролиферативных генов (n=401), генов синтеза белка и протеолиза белка (n=148), синтеза АТФ в опухолевых клетках (n=91) и регуляции хронического воспаления (n=148), что приводит к торможению процессов пролиферации и жизнедеятельности опухолевых клеток, одновременно защищая организм от избыточного воспаления.

- результаты хемореактомного математического моделирования 7-гидроксиматаирезинола указывают на то, что данная молекула характеризуется не только противоопухолевым, но и, потенциально, антибактериальным, противовирусным, гепатопротекторным, противовоспалительным, вазодилатирующим, гиполипидемическими, антитромботическим, антиоксидантным, противодиабетическим, нейропротекторным эффектами.

- показано, что у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией доза 7-гидроксиматаирезинола 60 мг/сут при ежедневном приёме в течение одного месяца определена как безопасная на основании положительной динамики уровня эстрогенов и их метаболитов в суточной моче, показателей липидного профиля крови и эффективная по результатам клинических показателей и ультразвукового исследования молочной железы.

- установлено, что на фоне ежедневного приёма 7-гидроксиматаирезинола (60 мг/сут, один месяц) пациентками с фиброзно-кистозной мастопатией тенденция к повышению соотношений метаболитов 2-ОНЕ1 к 16а-ОНЕ1 (т.н. «коэффициент 2/16») (p=0,005), что свидетельствует о снижении риска трансформации фиброзно-кистозной мастопатии в рак молочной железы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

приведен систематический анализ исследований лигнана 7-гидро-

ксиматаирезинола (препарат «Лигнариус»), которые показали его специфические противовоспалительные (ингибирование белка NF-κB, повышение экспрессии ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и гемоксигеназы-1) и противоопухолевые свойства (ингибирование роста гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии), обусловленные нормализацией темпа деления клеток.

расширены существующие научные представления о патогенетических механизмах фиброзно-кистозной мастопатии: показана значимость нарушений метаболического профиля эстрогенов и липидного обмена.

разработан и предложен в клиническую практику новый способ лечения фиброзно-кистозной мастопатии у женщин менопаузального периода (пат. 2806529 от 1 ноября 2023 года).

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

разработаны и внедрены в практическую деятельность поликлинического отделения ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» новые способы профилактики и лечения фиброзно-кистозной мастопатии у женщин постменопаузального периода.

материалы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедрах фармакологии, онкологии акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

разработан новый способ и лечения фиброзно-кистозной мастопатии у женщин постменопаузального периода БАД «Лигнариус».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для экспериментальных работ использовано сертификационное современное оборудование, что позволяет сделать вывод о достоверности полученных в ходе исследования результатов;

- теория наличия противоопухолевых эффектов основана на тщательном анализе существующей литературы по теме работы, включая обзор применяемой методологии. Полученные результаты согласуются с современными концепциями по теме исследования;

- идея исследования базируется на анализе существующих методов фармацевтического анализа противоопухолевых эффектов и опыта их применения отечественными и зарубежными исследователями;

- использованы современные биохимические, хемотранскриптомные и хемореактомные методы анализа, а также общепринятые способы статистической обработки полученных данных.

Личный вклад соискателя в определении цели и задач исследования, выборе объекта исследования, обзоре и обобщении литературных данных по теме исследования, подборе методов обследования, выполнении экспериментальной части, обсуждении результатов исследований, составлении проекта нормативной документации, анализе первичных данных, обсуждении, оформлении и представлении результатов на российских и международных конференциях. Лично подготовлена заявка на изобретение и получен патент: «Способ определения эффективности дозы БАД Лигнариус у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией». Лично автором написаны публикации и тезисы по теме диссертационного исследования, подготовлен автореферат и текст диссертации.

При непосредственном участии автора написаны публикации и тезисы по теме диссертационного исследования. Полученные результаты полностью отражены в 12 печатных работах, 8 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций, 4 статьи – в журналах, регистрируемых в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) и в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU). Получен патент на изобретение. Лично автором подготовлен автореферат и текст диссертации.

Диссертационная работа Рубашкиной Анны Николаевны полностью

соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации в редакции, №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., № 62 от 25.01.2024 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 23 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Рубашкиной Анне Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Потешкина Наталия Георгиевна

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Духанин Александр Сергеевич

24 декабря 2024 г.

