

## «УТВЕРЖДАЮ»

проректор по научно-исследовательской работе  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования "Кубанский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор

А.Н. Редько

«14»  2024 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Рубашкиной Анны Николаевны на тему «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (Медицинские науки) в Диссертационный совет 21.2.058.01 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

### Актуальность темы выполненного исследования

Ежегодно во всем мире увеличивается количество новых случаев выявления заболеваний молочных желез. Это связано не только с нарастающим уровнем диспансеризации, но и увеличивающимся вниманием женщин к своему здоровью. Среди заболеваний молочных желез, согласно клиническим исследованиям, частота доброкачественных дисплазий молочных желез составляет в среднем 50%. Из них 70-80% составляет фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ). Хотя ФКМ не является предонкологическим заболеванием, она может быть одним из факторов

возникновения рака молочной железы. В основе ФКМ лежит абсолютная или относительная гиперэстрогения, поэтому своевременная коррекция гормонального фона является неотъемлемой частью здоровья женщины. Наименее изученный препарат в терапии ФКМ является 7-гидроксиматаирезинол (7-ОН-МР).

Противоопухолевый эффект 7-ОН-МР обеспечивается в результате прямого воздействия на транскрипцию 3468 генов человека, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток. Вместе с этим, 7-ОН-МР способствует преимущественному повышению транскрипции групп генов, вовлеченных в противоопухолевое действие (100 генов), в т.ч. генов, участвующих в поддержании противоопухолевого иммунитета. В результате противоопухолевого действия 7-ОН-МР происходит ингибирование гемоксигеназы-2, ингибирование циклин-зависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR. Так же следует отметить противовоспалительный эффект, который достигается за счет ингибирования 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы MMP2, митоген-активируемой киназы p38-альфа, рецептора лейкотриена b4, рецептора простациклина.

Таким образом, несмотря на широкий ряд лекарственных средств, используемых для лечения ФКМ и профилактики рака молочной железы, встречаемость данных заболеваний не снижается, что свидетельствует о необходимости поисков новых молекул, способных оказывать противоопухолевые и противовоспалительные эффекты.

Вышеизложенное позволяет заключить, что изучение влияния лигнана 7-ОН-МР на ФКМ является важным направлением в фармакологии, гинекологии, онкологии, открывающим новые перспективы для решения вопроса возможности применения лигнана 7-ОН-МР, направленное на подавление возникновения и прогрессирования злокачественной опухоли молочной железы. Данные, представленные выше, отражают актуальность и

практическую значимость диссертационной работы Рубашкиной Анны Николаевны, посвященной клинико-фармакологическим эффектам лигнана 7-ОН-МР в лечении ФКМ и разработке алгоритма обследования женщин с высоким риском возникновения и прогрессирования злокачественного новообразования.

### **Научная новизна исследования и полученных данных**

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые в эксперименте на модели перевиваемой карциномы Эрлиха у аутбредных мышей-самок были установлены выраженные противоопухолевые свойства лигнана 7-ОН-МР в дозах 60 и 120 мкг/кг/сут, даже на фоне приема эстрадиола валерата. Выполнен хемотранскриптомный анализ воздействия лигнана 7-ОН-МР на линию клеток-предшественников нейронов NPC и на опухолевые клетки молочной железы линии MCF7, влияющей на их энергетический метаболизм, что приводит к снижению деления опухолевых клеток, интенсивности процессов пролиферации и сопротивляемости опухолевых клеток терапевтическому воздействию. Автором обнаружено, что применение лигнана 7-ОН-МР способствует улучшению показателей метаболитов эстрогенов и их соотношений, отмечена тенденция к нормализации показателей липидного обмена. Впервые определена безопасная и эффективная доза лигнана 7-ОН-МР, составляющая 60 мг/сут для пациенток с ФКМ. Новизна исследования отражена в выводах и рекомендациях, приведенных в диссертации.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные автором диссертации данные, дополняют и расширяют имеющиеся сведения персонализированной противораковой фармакотерапии.

Результаты систематического анализа исследований лигнана 7-ОН-МР указали на 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 ФКМ: показана значимость нарушений метаболического профиля эстрогенов и липидного обмена.

На основании результатов комплексного исследования разработаны новые подходы к диагностике ФКМ у женщин постменопаузального периода путем определения уровня метаболитов эстрогенов.

Разработан и предложен в клиническую практику новый способ профилактики и лечения ФКМ у женщин менопаузального периода (пат. 2806529 от 1 ноября 2023 года «Способ выбора дозы БАД Лигнариус для пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией»).

### **Структура и оформление диссертации**

Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ 7.0.11-2011): написана по традиционному плану, изложена на 165 страницах печатного текста, иллюстрирована 34 таблицами и 28 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 193 источника, в том числе 79 отечественных и 114 зарубежных.

Во введении приведена основная концептуальная идея диссертационной работы, показана актуальность исследования, четко сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

Обзор литературных источников в достаточной степени охватывает все современные представления отечественных и зарубежных авторов о лигнанах 7-ОН-МР. Изложены экспериментальные данные изучения действия 7-ОН-МР на опухоль молочной железы, а так же клинические – на ФКМ, описана взаимосвязь положительной динамики клинической картины мастопатии у пациенток с ФКМ, а также улучшение показателей липидного обмена и метаболитов эстрогенов при применении лигнана 7-ОН-МР, с объективными фармакологическими характеристиками действия.

В главе 2, посвящённой описанию материала и методов исследования, автором приведена подробная клиническая характеристика женщин с ФКМ, подробно изложены применяемые методики при проведении фармакоинформационного и хемотранскриптомного анализов. Дано полное описание схемы исследования и алгоритм последовательности используемых методик.

Собственные результаты исследования представлены диссертантом в стройной последовательной системе в 3, 4, 5 и 6 главах. В главе 3 представлены данные хемотранскриптомного анализа молекулы 7-ОН-МР, 17-эстрадиола, фитоэстрогена  $\beta$ -ситостирола и эпигаллокатехин-3-галлата, а так же хемотранскриптомный и системно-биологический анализ молекулы 7-ОН-МР.

В 4 главе оценены противоопухолевые эффекты 7-ОН-МР на модели перевиваемой карциномы Эрлиха. В 5 главе представлена клиническая характеристика исследуемых женщин. Проведен анализ особенностей течения климактерического синдрома у женщин с ФКМ и оценка динамических изменений ФКМ на фоне применения лигнана 7-ОН-МР, а так же определена эффективная и безопасная доза 60 мг/сут 7-ОН-МР.

В 6 главе выполнена оценка гормонального статуса и липидного профиля у женщин с ФКМ на фоне проведенной терапии. После лечения отмечаются положительные динамические изменения в уровне метаболитов

эстрогенов и их соотношении, а также улучшение показателей липидного обмена. Главы достаточно полно иллюстрированы, материал изложен хорошим литературным языком и показывает глубокое понимание автором разрабатываемой проблемы.

Текст диссертационной работы Рубашкиной А.Н. завершается заключением, в котором обобщены полученные результаты. Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, подтверждаются полученными результатами. Работа представляет собой завершённое диссертационное исследование, имеющее научно-практическое значение. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертант логично выстроил диссертационную работу, чётко её структурировал и дополнил достаточным количеством рисунков и таблиц, облегчающих восприятие диссертации. Материал изложен понятным языком. При общей положительной оценке данной работы необходимо отметить, что имеются отдельные опечатки и стилистические ошибки, которые не носят принципиального характера и не снижают высокую значимость представленной диссертационной работы.

### **Личный вклад автора**

Основная часть экспериментов, анализ, статистическая обработка результатов и формулировка на их основе выводов выполнены лично диссертантом. Автор принимал активное участие в проведении хемотранскриптного и хемореактомного анализа. Автор проводил отбор пациенток в исследуемые группы и их лечение согласно критериям включения и исключения, осуществлял сбор жалоб и анамнеза, заполнял карты обследования. Диссертант сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации, принимал непосредственное

участие в подготовке публикаций статей и тезисов докладов. Лично автором написана рукопись диссертации.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, согласуются с целью и задачами исследования, основываются на результатах, полученных в ходе выполненной диссертационной работы. Достоверность последних подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием высокотехнологического оборудования и современных методов исследования, корректной статистической обработкой результатов с применением соответствующих критериев и предварительной проверкой выборок на нормальность распределения.

Основные результаты диссертации отражены в автореферате и опубликованы в 12 печатных работах, из которых 8 – в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, получен 1 патент на изобретение.

Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на VII и VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021, 2022).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном заседании сотрудников кафедр ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России: фармакологии; биохимии; онкологии, акушерства и гинекологии; акушерства и гинекологии института последипломного образования; химии, физики, математики; гистологии, эмбриологии, цитологии; нормальной физиологии;

патологической анатомии; патофизиологии и иммунологии; биологии; пропедевтики внутренних болезней (протокол № 7 от 25 июня 2024 г.)

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет.

Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какой Web-ресурс использовался для хемотранскриптомного анализа 7-ОН-MP и есть ли рекомендации по использованию именно этого метода в фармакологии?
2. С какими именно молекулами проведено сравнительное хемопротеомное и хемотранскриптомное исследование 7-ОН-MP с целью оценки его антипролиферативных и гиполипидемических свойств?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Рубашкиной Анны Николаевны на тему: «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Громовой Ольги Алексеевны, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук представленной в диссертационный совет 21.2.058.01 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи изучение фармакотерапевтической эффективности 7-гидроксиматаирезинола при фиброзно-кистозной мастопатии.

По актуальности темы, научной новизне, методологии, практической значимости, полноте опубликованных результатов, оформлению

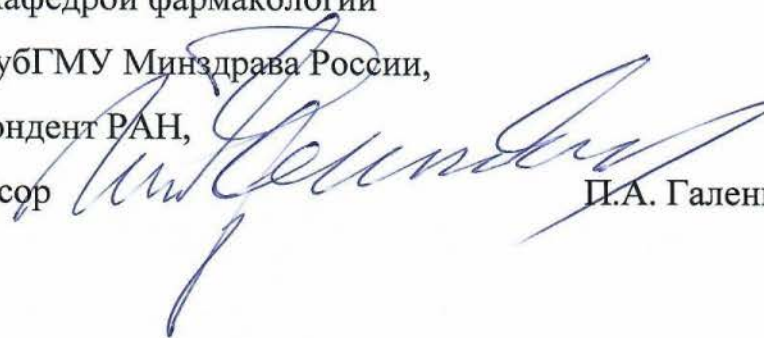


диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 11.09.2021г. №1539), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Рубашкина Анна Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (Медицинские науки).

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 14 октября 2024 г.)

Заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,  
член-корреспондент РАН,

д.м.н., профессор



П.А. Галенко-Ярошевский

350063, г. Краснодар  
ул. им. Митрофана Седина, 4  
Тел . : +7 (861) 268-36-84  
E-mail: corpus@ksma.ru

