

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
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16.06.2025 г. № 5

О присуждении Филимоновой Марианне Сергеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фармакологическое обоснование применения глицирризиновой кислоты при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки низкой степени и разных уровнях женских половых стероидных гормонов» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 07.04.2025 протокол № 3 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, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.

Соискатель Филимонова Марианна Сергеевна, 1988 года рождения, в 2011 г. окончила с отличием Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации (с 2021 г. по 2024 г.) Филимонова Марианна Сергеевна являлась очным аспирантом кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева Медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности медицинского советника Общества с ограниченной ответственностью «ИНВАР» (г. Москва).

Диссертация выполнена на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева Медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Шимановский Николай Львович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева Медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Якушева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – дала положительный отзыв на диссертацию. Принципиальных замечаний по

оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы. Заданные вопросы носят дискуссионный и информационный характер и не умаляют достоинств работы.

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 – дала положительный отзыв на диссертацию. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы. Заданные вопросы носят дискуссионный и информационный характер и не умаляют достоинств работы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном Заборовским Андреем Владимировичем - доктором медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденном Крихели Нателлой Ильиничной, доктором медицинских наук, профессором, проректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 25.04.2025 г.) указала, что диссертационная работа Филимоновой Марианны Сергеевны «Фармакологическое обоснование применения глицирризиновой кислоты при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки низкой степени и разных уровнях женских половых стероидных гормонов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских

наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Шимановского Николая Львовича, и содержит решение актуальной научной задачи – повышение эффективности применения препарата глицирризиновой кислоты при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, заключающееся в учете уровня половых стероидных гормонов при назначении препарата.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Филимоновой Марианны Сергеевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.13г. (№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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы по теме диссертации, в том числе 3 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (2 – по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1 – в изданиях, входящих в международные базы цитирования – Scopus, Web of Science). Публикации посвящены вопросам фармакологического обоснования и практического применения препарата глицирризиновой кислоты при ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки и разных уровнях половых стероидных гормонов. Экспериментальные исследования, исследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций

составил 1,58 печатных листа и содержит 86,6% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 87,39%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Филимонова, М.С. Различные лекарственные формы глицирризиновой кислоты и возможности их применения при вирус-ассоциированных и воспалительных заболеваниях. / М.С. Филимонова, Н.Л. Шимановский// Химико-фармацевтический журнал. 2023;57(4):3-11. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-4-3-11
2. Филимонова, М.С. Влияние глицирризиновой кислоты на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки линии Hela при разных концентрациях половых стероидных гормонов. / М.С. Филимонова, Н.Л. Шимановский// Химико-фармацевтический журнал. 2024;58(1):3-9. DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-1-3-9.
3. Филимонова, М.С. Оценка эффективности применения активированной глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки с учетом уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов. / Ж.А. Мандрыкина, Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Ибрагимова, М.Д. Казиева, М.С. Филимонова, Н.Л. Шимановский, А.Р. Ахметгалиев // РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):127–134. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-7.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Качалиной Ольги Владимировны – доктора медицинских наук, доцента кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кузьмина Владимира Николаевича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры репродуктивной медицины и хирургии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Хрянина Алексея Алексеевича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Якушева Елена Николаевна и доктор медицинских наук, профессор Громова Ольга Алексеевна ведущие специалисты в области фармакологии, клинической фармакологии, известные своими работами, по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм применения препарата глицирризиновой кислоты у пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки;

доказано концентрационнозависимое антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты в концентрациях 40 мкМ, 80 мкМ и 160 мкМ в отношении клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa при отсутствии цитотоксического действия глицирризиновой кислоты в тех же концентрациях в отношении нормально делящихся клеток (нормальные дермальные фибробласты человека);

доказано различие в антипролиферативном действии субстанции глицирризиновой кислоты и препарата глицирризиновой кислоты (IC₅₀ составила 76,1 мкМ против 72,2 мкМ соответственно) в отношении клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa;

доказано различие в антиоксидантном действии субстанции глицирризиновой кислоты и препарата глицирризиновой кислоты – препарат глицирризиновой кислоты в концентрации 0,1% продемонстрировал в 2 раза более выраженное антиоксидантное действие по сравнению с субстанцией глицирризиновой кислоты в той же концентрации;

доказано изменение антипролиферативного действия глицирризиновой кислоты при разных концентрациях половых стероидных гормонов: продемонстрировано, что тестостерон и прогестерон в концентрациях 10 мкМ и 1 мкМ ослабляют антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты на 13,4% и 17,0% соответственно, а эстрадиол в концентрации 1 мкМ усиливает антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты на 11,8%;

определено различие в уровне эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с разной степенью ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки: продемонстрировано, что уровень эстрадиола у пациенток с

цитологическим заключением «Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки высокой степени» ниже по сравнению с таковым у пациенток с цитологическим заключением «Атипические клетки плоского эпителия неясного значения» и «Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки низкой степени»;

предложено учитывать гормональный статус пациенток при лечении ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки: с целью повышения эффективности препарата глицирризиновой кислоты у женщин с клиническими и/или лабораторными признаками гиперандрогении рекомендована коррекция уровня андрогенов, у женщин в период пери- и постменопаузы рекомендовано назначение менопаузальной гормональной терапии препаратами эстрогенов в низких и ультранизких дозах, либо в лекарственных формах для топического применения;

проведена оценка влияния препарата глицирризиновой кислоты на результаты цитологического исследования, уровень вирусной нагрузки ВПЧ-ВР, уровень коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки разной степени: на фоне проведенной терапии установлено отсутствие плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки у 98% пациенток, частота выявления клинически значимой вирусной нагрузки снизилась с 35,3% до 5,9%, доля пациенток с коэкспрессией онкобелков p16/Ki67 снизилась с 13,7% до 2%.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано зависимое от концентрации и от типа гормона влияние половых стероидных гормонов на антипролиферативное действие препарата глицирризиновой кислоты.

на основании выявленной отрицательной корреляции между уровнем эстрадиола и степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки предложен персонализированный подход к ведению пациенток с

плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки разной степени с учетом уровня эстрадиола в сыворотке крови.

раскрыта значимость влияния вспомогательных компонентов в составе препарата глицирризиновой кислоты на его конечную эффективность путем проведения сравнительного анализа антипролиферативного и антиоксидантного действия субстанции глицирризиновой кислоты и препарата глицирризиновой кислоты.

изложено теоретическое обоснование изменения антипролиферативного действия препарат глицирризиновой кислоты в присутствии половых стероидных гормонов – эстрадиол стимулирует деление и рост клеток, что способствует активному накоплению глицирризиновой кислоты в клетке, где она оказывает действие на уровне экспрессии генов и сигнальных путей, кроме того, эстрадиол подавляет экспрессию некоторых генов онкобелков ВПЧ. Прогестерон и тестостерон ингибируют переход клеточного цикла из фазы G1 в фазу S, в результате чего клетки менее активно накапливают глицирризиновую кислоту. Дополнительно половые стероидные гормоны могут оказывать влияние на такие факторы прогрессирования предраковых поражений, как окислительный стресс, воспаление, локальный иммунный ответ.

изучено изменение частоты выявления ВПЧ-ВР, коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки после применения препарата глицирризиновой кислоты, что подтверждает его противовирусное и антипролиферативное действия.

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

разработаны и внедрены в практику гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, женской консультации № 1 Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический родильный дом

№6» алгоритм и рекомендации об особенностях назначения препарата глицирризиновой кислоты. Экспериментальные данные, демонстрирующие особенности антипролиферативного действия глицирризиновой кислоты в присутствии половых стероидных гормонов, используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева Института биомедицины (МБФ) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

определены группы пациентов, у которых можно ожидать наиболее выраженный эффект от применения препарата глицирризиновой кислоты в качестве средства профилактики прогрессирования ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки – пациентки репродуктивного возраста при нормальных уровнях половых стероидных гормонов, пациентки в период пери- и постменопаузы, получающих менопаузальную гормональную терапию в форме комбинированной эстроген-гестагенной терапии, монотерапии эстрогенами в низких и ультранизких дозах

создан алгоритм применения препарата глицирризиновой кислоты у пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки;

представлены практические рекомендации по ведению пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки, особенностям назначения у них препарата глицирризиновой кислоты и контролю эффективности применения препарата глицирризиновой кислоты.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

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

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

идея базируется на анализе фармакологических свойств глицирризиновой кислоты и актуальных рекомендаций по лечению плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки низкой степени, а также имеющихся данных в отношении глицирризиновой кислоты и ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, представленных отечественными и зарубежными исследователями;

использованы современные методы экспериментального исследования – хемилюминесцентное и спектрофотометрическое исследования, проведение МТТ-теста, построение концентрационных кривых клеточной выживаемости, расчет концентрации полумаксимального ингибирования; использованы современные методы обследования пациенток – кольпоскопия, цитологическое и иммуноцитохимическое исследование эпителия шейки матки, ПЦР в режиме реального времени для выявления ДНК ВПЧ-ВР, оценка уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов в сыворотке крови методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа, использованы общепринятые способы статистической обработки полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в определении цели и задач исследования, выборе объекта исследования, обзоре и обобщении литературных данных по теме исследования, подборе методов обследования, выполнении экспериментальной части исследования, разработке дизайна клинического исследования, разработке и формировании электронной базы данных обследованных пациентов, обсуждении результатов исследований, составлении проекта нормативной документации, анализе первичных данных, обсуждении, оформлении и представлении результатов на российской конференции и в печатных работах. Лично написано и оформлено диссертационное исследование, подготовлен автореферат.

Диссертация Филимоновой Марианны Сергеевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации (№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., №1 01 от 26.01.2023г., № 62 от 25.01.2024 г.)), предъявляемым к кандидатским диссертациям, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 16.06.2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Филимоновой Марианне Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 15, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Потешкина Наталия Георгиевна

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Духанин Александр Сергеевич

17.06.2025 г.

