

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Громовой Ольги Алексеевны

на диссертацию Филимоновой Марианны Сергеевны на тему

«Фармакологическое обоснование применения глицирризиновой кислоты при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки низкой степени и разных уровнях женских половых стероидных гормонов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы

Папилломавирусная инфекция является одной из самых распространенных генитальных вирусных инфекций, часто поражающей женщин репродуктивного возраста. Ее длительное течение, в особенности при воздействии факторов, способствующих персистенции папилломавирусной инфекции, может приводить к развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий и цервикальному раку. Влияние гормонального статуса пациентки на течение папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки представляет научный интерес, а повышение эффективности препаратов, применяемых для лечения папилломавирусной инфекции и цервикальных интраэпителиальных неоплазий является важной задачей современного здравоохранения.

Одним из препаратов, показанных для лечения папилломавирусной инфекции, а также патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, является препарат глицирризиновой кислоты. Установлено его противовирусное и иммуностимулирующее действия, однако антипролиферативное и антиоксидантное действия данного препарата, имеющих существенное значение при лечении ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, не оценивались. В связи с этим актуальным является оценка антипролиферативного действия препарата

глицирризиновой кислоты на клеточной линии аденокарциномы шейки матки, его изменение при добавлении половых стероидных гормонов в различных концентрациях, а также оценка гормонального статуса и эффективности препарата глицирризиновой кислоты у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

Научная новизна

В ходе данной диссертационной работы проведена оценка влияния препарата глицирризиновой кислоты на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa при разных концентрациях половых стероидных гормонов, установлено, что тестостерон и прогестерон могут ослаблять, а низкие концентрации эстрадиола – усиливать антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты. Таким образом продемонстрировано изменение антипролиферативного действия глицирризиновой кислоты в зависимости от концентрации и типа стероидного гормона. Продемонстрировано более выраженное антиоксидантное действие препарата глицирризиновой кислоты по сравнению с субстанцией глицирризиновой кислоты, приведены аргументы, объясняющие данные результаты.

В ходе клинического этапа диссертационного исследования установлено, что уровень эстрадиола у пациенток с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени является более низким по сравнению с пациентками с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением низкой степени. Подобным образом, уровень эстрадиола в подгруппе пациенток с коэкспрессией онкобелков p16/Ki67 был ниже относительно такового у пациенток, у которых не обнаружена коэкспрессия онкобелков p16/Ki67.

При оценке эффективности препарата глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки в дополнение к стандартным показателям эффективности, таким как динамика результатов

кольпоскопии, цитологического исследования, вирусной нагрузки ВПЧ, оценивалась коэкспрессия онкобелков p16/Ki67.

На основании полученных результатов проведенного диссертационного исследования были обозначены субпопуляции пациенток с потенциально более выраженным действием от назначения препарата глицирризиновой кислоты, а также разработан алгоритм по оптимизации и персонализации назначения препарата глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование выполнено методологически корректно в полном соответствии с поставленными целями и задачами исследования, на достаточном количестве первичного материала. Подлинность полученного первичного материала подтверждена актом проверки первичной документации.

В ходе экспериментального и клинического этапов исследования соблюдались все применимые стандарты, нормы и требования, использовались общепринятые методики испытаний, а также современное оборудование, позволяющие получить достоверные результаты. Выбранные методы статистического анализа полученных данных соответствуют анализируемым выборкам, таким образом, статистическая значимость результатов не вызывает сомнений.

Описание результатов, полученных в ходе клинического и экспериментального этапов исследования, описаны в соответствующих разделах диссертации, описание сопровождается иллюстрациями, графиками и таблицами, что облегчает их восприятие. Полученные результаты автор соотносит с актуальными научными данными, представленными в отечественной и зарубежной литературе по теме диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют

полученным результатам, являются обоснованными и содержат новые научные данные.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 124 страницах печатного текста, структура диссертации является классической, диссертация содержит все рекомендуемые стандартные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Библиография включает 194 источника, из них 21 отечественный, 173 зарубежных.

Введение содержит подробное изложение актуальности, целей и задач диссертационного исследования, новизну и степень разработанности темы, выносимые на защиту положения.

В первой главе представлен обзор литературы по теме диссертации. Информация основана на современных зарубежных и отечественных данных, содержит достаточное количество ссылок на авторитетные издания. Материал, изложенный в текстовом формате, сопровождается разработанными автором схемами, таблицами и рисунками, что особенно удобно при представлении информации о молекулярных механизмах взаимодействия вируса папилломы человека и макроорганизма, механизмах действия глицирризиновой кислоты, влияния половых стероидных гормонов на течение папилломавирусной инфекции. Подробно описаны факторы прогрессирования папилломавирусной инфекции и влияние половых стероидных гормонов и глицирризиновой кислоты на эти факторы.

Во второй главе подробно изложены материалы исследования, описаны исследуемые вещества, клеточные культуры и реагенты для экспериментального исследования, дизайн экспериментального исследования наглядно представлен в виде рисунка. Для клинического исследования описаны критерии включения, невключения и преждевременного завершения исследования, представлен план обследования пациенток в виде таблицы,

количество визитов, методы обследования пациенток. Описаны методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены полученные в ходе диссертационного исследования результаты как в описательном формате, так и в виде диаграмм и таблиц с указанием статистической значимости в каждом случае. Результаты изложены последовательно, в соответствии с проведенными экспериментальными и клиническим исследованиями.

Представлены результаты оценки антиоксидантного действия глицирризиновой кислоты в сравнении с субстанцией аммония глицирризината, результаты влияния препарата глицирризиновой кислоты на жизнеспособность клеток нормальных фибробластов, на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa при разных концентрациях половых стероидных гормонов, уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов у пациенток ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки разной степени, а также при наличии или отсутствии коэкспрессии онкобелков p16/Ki67, уровня вирусной нагрузки у данных пациенток. Представлены результаты по оценке эффективности препарата глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки.

Результаты проанализированы и сопоставлены с современными научными данными в разделе Обсуждении полученных результатов, резюмированы в разделе Заключение.

Выводы основаны на полученных результатах и соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Практические рекомендации в полной мере соотносятся с результатами и выводами диссертационного исследования.

По теме диссертации опубликовано 4 работы, из них 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат соответствует установленным требованиям, содержит основные положения диссертации, цели и задачи исследования, материалы и методы, результаты, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации.

Существенных недостатков в содержании диссертации и автореферата, влияющих на корректность изложенного материала, нет. Стил ь изложения и оформление удобны для восприятия.

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Может ли глицирризиновая кислота рассматриваться как потенциальный агент для включения в противоопухолевую терапию при раке шейки матки?
2. Известно, что эстрогены стимулируют пролиферацию. Каким образом реализуется защитный антипролиферативный потенциал глицирризиновой кислоты в комбинации с микродозами эстрадиола при ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки?
3. Какие практические перспективы может иметь комбинирование глицирризиновой кислоты и низких доз эстрадиола?

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением о порядке присуждения
ученых степеней**

Таким образом, диссертационная работа Филимоновой Марианны Сергеевны, выполненная под руководством Шимановского Николая Львовича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по оценке изменения антипролиферативного действия глицирризиновой кислоты в присутствии половых стероидных гормонов и персонализированного подхода к применению препарата глицирризиновой при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки с учетом уровня женских половых стероидных гормонов,

имеющей важное значение для развития фармакологии, клинической фармакологии.

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 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., №1 01 от 26.01.2023г., № 62 от 25.01.2024 г.). Автор, Филимонова М.С., заслуживает присуждения искомой степени кандидата наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России



Громова Ольга Алексеевна

Подпись д.м.н., профессора Громовой О. А. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент



Калачева А. Г.

«15» мая 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 153012, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Телефон: (4932) 30-17-66, e-mail: unesco.gromova@gmail.com