

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Якушевой Елены Николаевны
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

Снижение заболеваемости раком шейки матки путем профилактики прогрессирования ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки является актуальной задачей современного здравоохранения. В связи с этим научный интерес представляет изучение антипролиферативного действия препаратов, применяемых при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки, а также факторов, способных влиять на выраженность антипролиферативного действия.

Медикаментозное лечение ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки наиболее целесообразно проводить при поражениях низкой степени, когда патологический процесс носит обратимый характер. На данном этапе может применяться препарат глицирризиновой кислоты (Эпиген Интим), обладающий противовирусным, иммуностимулирующим и другими свойствами. Поскольку персистенция папилломавирусной инфекции происходит в гормонально зависимой зоне, актуальной является оценка влияния половых стероидных гормонов на выраженность антипролиферативного действия препарата глицирризиновой кислоты *in vitro* и оценка клинической эффективности препарата глицирризиновой кислоты при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки низкой степени с учетом уровня половых стероидных гормонов.

Научная новизна

В представленной диссертационной работе продемонстрировано концентрационнозависимое антипролиферативное действие препарата

глицирризиновой кислоты *in vitro* на клетках аденокарциномы шейки матки линии HeLa, более выраженное по сравнению с субстанцией глицирризиновой кислоты, которое способно изменяться на фоне половых стероидных гормонов. Показано, что тестостерон и прогестерон (10 и 1 мкМ) ослабляют, а эстрадиол (1 мкМ) усиливает антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты.

Клиническая часть работы позволила выявить корреляцию между уровнем эндогенного эстрадиола и степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки.

Проведена оценка клинической эффективности препарата глицирризиновой кислоты по показателям выявления коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки, выявления ДНК ВПЧ молекулярно-биологическим методом ПЦР, результатам цитологического и кольпоскопического исследований.

Получены значимые показатели эффективности применения препарата глицирризиновой кислоты у женщин репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки, которые составляют: 98,0% по результатам цитологического исследования, 83,3% по снижению вирусной нагрузки ВПЧ-ВР, 85,7% по показателю коэкспрессии онкобелков p16/Ki67.

Результаты выполненных экспериментов *in vitro* и клинического исследования позволили разработать алгоритм назначения препарата глицирризиновой кислоты при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки низкой степени, установить группы пациентов с учетом уровня половых стероидных гормонов, в которых может ожидать наибольшая эффективность препарата глицирризиновой кислоты.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование выполнено на достаточном количестве материала. Дизайн и методы экспериментального и клинического исследований полностью соответствуют поставленным целям и задачам,

работа проведена в соответствии с требованиями применимых норм и стандартов. Экспериментальная часть исследования выполнена с использованием сертифицированного оборудования, позволяющего получить точные результаты. Когорта пациентов и объем выборки клинической части работы позволяют оценить клиническую эффективность вмешательства и получить статистически значимые результаты.

Для статистической обработки данных применены адекватные методики. Результаты проведенных исследований подробно и наглядно представлены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Полученные данные проанализированы с учетом современных сведений, представленных в отечественных и зарубежных работах по изучаемой теме. Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации основаны на полученных результатах, закономерны, аргументированы, логичны и соответствуют целям и задачам исследования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы связана с выявлением более выраженного антиоксидантного действия препарата глицирризиновой кислоты (Эпиген Интим) по сравнению с субстанцией аммония глицирризината по результатам хемолюминесцентного исследования. Результаты эксперимента на клетках аденокарциномы шейки матки линии HeLa позволили установить зависимость от концентрации и типа гормона влияние половых стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) на эффективность препарата глицирризиновой кислоты.

Определение уровня эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки целесообразно для улучшения прогноза или повышения эффективности терапии препаратом глицирризиновой кислоты.

Результаты клинической части исследования позволяют предложить алгоритм ведения и выделить группы пациентов, у которых следует ожидать

более выраженный эффект препарата глицирризиновой кислоты в качестве средства профилактики прогрессирования ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа имеет классическую структуру, представлена стандартными разделами: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, содержащий 21 отечественный, 173 зарубежных источника.

Диссертационная работа изложена на 124 страницах печатного текста, проиллюстрирована 18 таблицами и 19 рисунками.

Цели и задачи диссертационного исследования полностью соответствуют заявленной теме диссертационной работы. Введение в полной мере раскрывает актуальность диссертационного исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором подробно представлены особенности течения папилломавирусной инфекции, прогностические факторы прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, механизмы влияния половых стероидных гормонов на течение папилломавирусной инфекции, механизмы действия глицирризиновой кислоты в качестве средства медикаментозной терапии ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, в том числе подробно описаны ее противовирусное, иммуностимулирующее, антиоксидантное, противоопухолевое и онкопротективное действия.

Во второй главе детально представлены дизайн исследования, материалы, включая объекты исследования *in vitro* – исследуемые вещества, клеточные культуры и реагенты; характеристика пациентов, включенных в клинический этап исследования. Дано описание методов экспериментального исследования и обследования пациенток, методы статистической обработки данных.

Результаты диссертационного исследования изложены в третьей главе. Представлены результаты спектрофотометрического исследования глицирризиновой кислоты, сравнительные результаты хемолюминесцентного анализа антиоксидантной активности субстанции глицирризиновой кислоты и препарата глицирризиновой кислоты, установлено более выраженное антиоксидантное действие препарата глицирризиновой кислоты по сравнению с субстанцией. Оценено влияние исследуемых соединений на жизнеспособность нормальных дермальных фибробластов человека, клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa. Описаны результаты оценки влияния половых стероидных гормонов на антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты в отношении клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa – показано, что тестостерон и прогестерон в концентрациях 10 мкМ и 1 мкМ ослабляют, а низкие концентрации эстрадиола (1 мкМ) усиливают антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты. Проведен сравнительный анализ результатов обследования пациенток на момент включения в исследование и по завершении исследования. Определено различие в уровне эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с разной степенью ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки, установлено различие в частоте выявления высокой/клинически значимой вирусной нагрузки ВПЧ в зависимости от степени ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки, проведена оценка влияния препарата глицирризиновой кислоты на результаты кольпоскопического, цитологического исследования, уровень вирусной нагрузки ВПЧ, уровень коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки разной степени. Полученные результаты изложены последовательно, подробно, наглядно проиллюстрированы с помощью таблиц и рисунков. В обсуждении полученных результатов материалы диссертационного исследования сопоставляются с современными данными научной литературы.

В заключении кратко и информативно сформулированы основные положения работы, представлена научная аргументация полученных

результатов. Выводы соответствуют поставленным целям и задачам, логично вытекают из полученных результатов, что позволило сформулировать практические рекомендации, а также разработать алгоритм назначения препарата глицирризиновой кислоты пациенткам репродуктивного возраста при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки.

По теме диссертации опубликовано 4 работы, из них 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 в Сборнике тезисов VI Съезда фармакологов России (2023).

Автореферат полно отражает основные положения, изложенные в диссертации, и оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Отдельные неточности не снижают научно-практической значимости работы. Вместе с тем, при изучении работы возникли следующие вопросы:

1. По какому количеству точек была рассчитана концентрация полуингибирования (IC_{50})?
2. Учитывая разнонаправленное действие эстрадиола, прогестерона и тестостерона на экспрессию генов онкобелков ВПЧ, иммуносупрессию и пролиферацию, какое сочетание гормонального профиля пациенток является наиболее благоприятным или неблагоприятным при поражении шейки матки ВПЧ?
3. В каких случаях и как гормональный профиль следует корректировать с терапевтической целью при изучаемой патологии?
4. Вы можете предположить механизмы увеличения или снижения антипролиферативного действия глицирризиновой кислоты в присутствии гормонов?

Заключение

Диссертационная работа Филимоновой Марианны Сергеевны, выполненная под руководством Шимановского Николая Львовича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи фармакологического обоснования применения глицирризиновой кислоты при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки и разных уровнях половых стероидных гормонов, имеющей важное значение для фармакологии, клинической фармакологии.

Диссертация Филимоновой Марианны Сергеевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), профессор

Якушева Елена Николаевна

Подпись Е.Н. Якушевой заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

И.А. Сучков

« 06 » мая 2025 г.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
Телефон: +7(4912) 97-18-01
Эл. почта: rzgmu@rzgmu.ru

