

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



Е.Л. Чойнзонов

2018.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в качестве ведущей организации на диссертационную работу Осипова Михаила Анатольевича «Клинико-экспериментальное обоснование применения мелатонина и метформина в комбинации с системной терапией больных раком молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы выполненной работы

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. В настоящее время, несмотря на то, что диагностика РМЖ, как опухоли визуальной локализации, не представляет каких-либо сложностей, все еще нередко больные обращаются за медицинской помощью с исходно запущенными стадиями заболевания. При местно-распространенном РМЖ стандартом лечения является проведение неоадъювантной системной терапии. В последнее время, благодаря внедрению в клиническую практику препаратов с различным биологически направленным механизмом действия, достигнут прогресс в данном виде предоперационного лечения. С этой целью используются различные схемы химиотерапии, которые могут включать антрациклиновые антибиотики, таксаны, препараты платины и т.д.; анти-HER2 направленная таргетная терапия на основе трастузумаба, а в отдельных случаях - гормонотерапия антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы. Сегодня с уверенностью можно сказать, что при использовании системной лекарственной терапии у большинства

пациентов можно достигнуть выраженного регресса опухоли, тем самым увеличить количество выполняемых органосберегающих операций и улучшить отдаленные результаты лечения. Тем не менее, не всегда удается достичь ожидаемого эффекта. Для повышения эффективности лечения больных РМЖ ведется поиск новых лекарственных препаратов, способных потенцировать эффект неoadьювантной системной терапии, в том числе посредством метаболической реабилитации.

Нейрогормон эпифиза мелатонин - сильный антиоксидант, отвечающий за ряд важных функций в организме, в том числе регулирование цикла сон – бодрствование. Опубликованные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о дефиците мелатонина, который наблюдается у жителей крупных городов, особенно у женщин, работающих по ночам, что способствует увеличению риска возникновения онкологических заболеваний. Имеются данные экспериментальных исследований о непосредственном противоопухолевом потенциале мелатонина. Несомненный интерес представляет также метформин - лекарственный препарат из группы бигуанидов. Действие этого препарата на клеточном уровне не ограничивается гипогликемическим эффектом препарата. Воздействуя на активность циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы, препарат ингибирует сигнальный путь mTOR. Следует отметить, что во время приема метформина в стандартных дозах достаточно редко развиваются побочные эффекты.

Мелатонин и метформин, учитывая их механизмы действия на клеточном уровне, доказанную в эксперименте противоопухолевую активность, а также некоторые данные о возможной клинической эффективности, могут рассматриваться в качестве комбинаторных партнеров при проведении неoadьювантной системной терапии, в частности химио и гормонотерапии.

Все выше изложенное и определило актуальность диссертационного исследования Осипова Михаила Анатольевича на тему «Клинико-экспериментальное обоснование применения мелатонина и метформина в комбинации с системной терапией больных раком молочной железы».

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в

соответствии с основными направлениями программы научных исследований с 2015 по 2018 годы.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.01.12 онкология (медицинские науки), пунктам 2 и 6.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Автором на достаточном для анализа экспериментальном (211 лабораторных животных) и клиническом материале (122 больных) показана эффективность мелатонина и метформина в комбинации со стандартной терапией больных РМЖ. В экспериментальной части исследования было проведено 4 опыта по оценке эффективности и анализу токсичности мелатонина и метформина в отношении перевиваемых опухолей молочной железы. В клинической части работы представлены результаты двух рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии и гормонотерапии в сочетании с мелатонином и метформином у больных местно-распространенным РМЖ. В первом исследовании пациентки были рандомизированы на 3 группы: больным первой группы проводилась антрациклин и -таксансодержащая химиотерапия, во второй группе - антрациклин и таксансодержащая химиотерапия в сочетании с приемом мелатонина в дозе 3 мг на ночь, и в третьей группе антрациклин и таксансодержащая химиотерапия в сочетании с приемом метформина в дозе 850 мг 2 раза в день. Во втором исследовании пациентки также были рандомизированы на 3 группы: больным первой группы проводилась гормонотерапия торемифеном по 120 мг в день, второй - гормонотерапия торемифеном по 120 мг в день в сочетании с приемом мелатонина 3 мг на ночь и третьей гормонотерапия торемифеном по 120 мг в день в сочетании с приемом метформина в дозе 850 мг 2 раза в день.

Все больные, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие на основе ознакомления. План и протокол исследования были рассмотрены и одобрены на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России №2 от 01 апреля 2015 года.

Личный вклад автора состоит в участии на всех этапах проведения исследования, сбора, получения и обработки данных.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Обработка данных осуществлялась при помощи современных статистических программ.

Основные материалы выполненной диссертационной работы были широко представлены и обсуждены: на Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015, 2016); «Конкурсе молодых ученых» (Санкт-Петербург, 2015, 2018); Научном обществе онкологов Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 2017); III и IV Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2017, 2018).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в научных изданиях, включенных в список ВАК РФ.

Научная новизна диссертационного исследования

В ходе проведенных экспериментальных исследований был оценен эффект совместного применения мелатонина и/или метформина с доксорубицином, паклитакселом и торемифеном на моделях перевиваемых опухолей молочной железы.

В рамках проспективного рандомизированного клинического исследования в зависимости от биологического подтипа впервые было изучено влияние мелатонина и метформина в комбинации с предоперационной лекарственной терапией (гормонотерапией торемифеном при эстроген-рецептор-позитивных опухолях или антрациклин – и таксансодержащей химиотерапией) на частоту объективных ответов, степень патоморфологического ответа и уровень пролиферативной активности опухоли.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, научные положения и рекомендации внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения комбинаций метформина и мелатонина с системной терапией РМЖ в рамках многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Добавление метформина к неoadьювантной гормонотерапии торемифеном на протяжении 4-х месяцев снижает пролиферативную активность опухоли – суррогатного маркера улучшения показателей выживаемости больных местно-распространенным люминальным РМЖ. Значимая корреляция отмечена между динамикой снижения индекса Ki-67 в опухоли и индексом массы тела больных выше нормы.

Добавление мелатонина к неoadьювантной гормонотерапии торемифеном в течении 4-х месяцев повышает частоту объективного ответа у больных местно-распространенным люминальным РМЖ. Прием мелатонина во время проведения

неoadьювантной антрациклин- и таксансодержащей содержащей химиотерапии у больных местно-распространенным РМЖ благоприятно воздействует на качество жизни, включая такие показатели как сон, ролевое функционирование и утомляемость.

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 29 таблиц, 16 рисунков. Библиографический указатель включает 18 отечественных и 112 зарубежных источников.

Во введении раскрыта актуальность выбранной темы и обоснована необходимость проведения данного исследования. Цель работы заключается в улучшении результатов лечения больных местно-распространенным РМЖ. Задачи диссертационного исследования четко сформулированы. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Задачи и положения, выносимые на защиту, четко и конкретно сформулированы, что дает возможность судить о значимости работы.

В обзоре литературы, представленном на 20 страницах машинописного текста, автор обращает внимание на то, что до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов, касающихся противоопухолевой эффективности мелатонина и метформина в клинической онкологии. Анализ литературных данных фактически позволил автору сформулировать цели и задачи собственного исследования, направленные на выполнение прямого сравнения химиотерапии или гормонотерапии как в стандартном режиме, так и в комбинации с мелатонином и метформином.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, характеристика больных, подробно изложены методы исследования и статистической обработки данных. Подробно освещены и описаны все опыты, проведенные при выполнении экспериментальной части исследования. Дана подробная характеристика 122 больных с местно-распространенным РМЖ, которые лечились на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, представлен и охарактеризован полный объем проводимых лечебных мероприятий. В третьей главе подробно изложены результаты экспериментов и клинической части исследования. В экспериментальной части работы было выявлено, что мелатонин способен потенцировать эффект доксорубина в отношении перевиваемой опухоли Эрлиха у мышей линии SHR и эффект паклитаксела в отношении перевиваемой HER2- положительной опухоли молочной железы у мышей

линии FBV/N. Также показано выраженное усиление противоопухолевого эффекта торемифена у мышей линии FBV/N с перевитой HER2-положительной опухолью молочной железы посредством добавления метформина. Выявлено отсутствие влияния метформина на токсичность цитостатических препаратов.

У больных местно-распространенным РМЖ мелатонин препятствовал снижению качества жизни на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии в отношении ролевого функционирования ($p=0,008$), сна ($p=0,014$) и утомляемости ($p=0,004$). Его назначение способствовало увеличению частоты клинических объективных ответов на фоне проведения неoadъювантной гормонотерапии торемифеном (87%) по сравнению с пациентами, которые получали только гормонотерапию (32%), ($p<0,001$). Метформин оказывал статистически значимое влияние на динамику снижения индекса Ki-67 на фоне неoadъювантной гормонотерапии торемифеном ($p=0,015$).

В заключении автор обсуждает основные полученные в ходе выполнения исследования результаты, сопоставляя собственные данные с литературными источниками, обосновывая целесообразность продолжение работы.

Выводы корректны, они отражают основные результаты работы и они полностью соответствуют поставленным задачам. Представлены практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Следует отметить встречающиеся в тексте отдельные орфографические ошибки и стилистические погрешности.

Заключение

Диссертационная работа Осипова Михаила Анатольевича на тему «Клинико-экспериментальное обоснование применения мелатонина и метформина в комбинации с системной терапией больных раком молочной железы», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной для современной онкологии задачи по улучшению результатов лечения пациентов с местно-распространенным раком молочной железы.

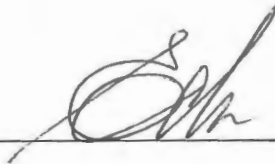
По актуальности исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертация Осипова Михаила Анатольевича соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Осипова Михаила Анатольевича обсужден и утвержден на заседании отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 3 от «6 » ноября 2018 года).

Заведующая отделением общей онкологии
НИИ онкологии Томского НИМЦ

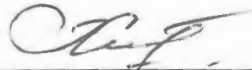
доктор медицинских наук, профессор _____



Е.М. Слонимская

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.М. Слонимской удостоверяю
Ученый секретарь Томского НИМЦ

кандидат биологических наук _____



И.Ю. Хитринская

18.11.2018

Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный 5.

тел. канцелярии: 8(3882) 51-10-06

тел. приемная директора: 8(3882) 51-10-39 факс: 8(3882) 28-26-76

email: center@nims.ru

Web-сайт: www.nims.ru

