

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, Манихаса Алексея Георгиевича, заведующего первым хирургическим отделением Санкт – Петербургского бюджетного государственного учреждения «Городской клинический онкологический диспансер» на диссертационную работу Осипова Михаила Анатольевича «Клинико–экспериментальное обоснование применения мелатонина и метформина в комбинации с системной терапией больных раком молочной железы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

### Актуальность избранной темы

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний в мире, занимая первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в Российской Федерации. В настоящее время, большинство случаев впервые выявленного РМЖ требуют проведения неoadъювантного лечения. Эффективность терапии напрямую коррелирует с отдаленными результатами лечения. В связи с этим, поиск новых препаратов, которые бы, в комбинации со стандартной терапией могли улучшать ее итоги, а также не способствовали повышению токсичности является одной из главных задач современной онкологии. В этой связи особенный интерес представляет мелатонин и метофрмин, учитывая их способность влиять на метаболизм. Противоопухолеваая активность полноценно изучена в эксперименте. Однако, в клинической онкологии к сегодняшнему дню мы не обладаем убедительными данными об их эффективности. По результатам эпидемиологических исследований есть данные о влиянии приема метформина у больных сахарным диабетом на снижение заболеваемости злокачественными опухолями. Однако, следует отметить, что далеко не во всех работах выявлена эта закономерность. Мелатонин, вырабатываемый в организме в темное время суток, считается сильным геропротектором и антиканцерогеном. Однако, у жителей крупных городов синтез этого нейропептида снижен, в виду так называемого «светового загрязнения». С учетом выше сказанного, добавление мелатонина и метформина к стандартной терапии может и должно изучаться в рамках клинических исследований, результаты которых имеют высокий уровень доказательности. Таким образом, диссертационное исследование Осипова Михаила Анатольевича, посвященное изучению эффективности неoadъювантной терапии в комбинации с мелатонином и метформином при РМЖ является, несомненно, актуальным и современным.

## **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было выполнено с августа 2015 по май 2018 года в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (директор д.м.н., профессор А.М. Беляев).

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

Все пациентки, 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. Конфиденциальность пациентов была защищена путем декодирования данных в соответствии с требованиями о конфиденциальности, принятыми в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Автором на достаточном для анализа экспериментальном (211 лабораторных животных) и клиническом материале (122 пациента) дана комплексная оценка влияния мелатонина и метформина на эффективность стандартного лекарственного лечения РМЖ. В эксперименте автор установил противоопухолевую активность мелатонина и метформина а также их способность усиливать эффект цитостатиков. Проведенное клиническое исследование позволило установить, что дополнение стандартного лечения мелатонином и метформином позволяет улучшить результаты терапии (снижение индекса Ki 67, частота объективных ответов). Выявлено, что применение мелатонина в сочетании с неoadьювантной гормонотерапией торемифеном ведет к статистически значимо большему числу объективных клинических ответов. Также мелатонин препятствовал снижению качества жизни пациенток на фоне неoadьювантной химиотерапии. Дополнение метформином гормонотерапии привело к статистически значимому снижению индекса Ki 67.

Результаты исследования были 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, из них: 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 5 работ опубликованы в

материалах Всероссийских конференций и съездов. Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения исследования и непосредственном участии в получении исходных данных.

Результаты исследований представлены подробно и полно, соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Для статистической обработки полученных результатов применялся как базисный, так и многофакторный анализ, что позволяет судить о точности полученных данных. Достаточный объем выборки, грамотное использование современных исследовательских методик и корректное применение методов статического анализа позволили автору решить поставленные задачи, обосновать положения, выносимые на защиту и получить достоверные выводы, вытекающие из результатов исследования. На их основании сформулированы практические рекомендации, доступные к реализации.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

В диссертационной работе Осипова Михаила Анатольевича использован комплексный подход (эксперимент и клиника) при исследовании противоопухолевой активности мелатонина и метформина у больных РМЖ. Впервые изучены в эксперименте комбинации мелатонина и метформина с доксорубицином, паклитакселом и торемфеном. Получив положительные результаты было впервые спланировано и проведено рандомизированное исследование по оценке эффективности дополнения стандартной неоадьювантной терапии мелатонином и метформином. По результатам исследования впервые отмечено, что мелатонин и метформин могут улучшать результаты неоадьювантной гормонотерапии. Автором исследования отмечена корреляция индекса массы тела и динамики индекса пролиферативной активности на фоне проведения неоадьювантной гормонотерапии.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в диссертационном исследовании данные имеют не только теоретическое, но и прикладное значение, так как открывают новые возможности для улучшения результатов лечения, местно-распространенного РМЖ. Учитывая установленную эффективность режимов химиотерапии и гормонотерапии с мелатонином и метформином, данные препараты могут быть использованы для улучшения результатов

лечения больных РМЖ. Выявленная в эксперименте активность мелатонина в комбинации с цитостатиками указывает на целесообразность и перспективность дальнейшего изучения данного вопроса в клинике на большем количестве пациентов.

### **Общая характеристика работы**

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану. 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.

**В обзоре литературы** отражены результаты всех основных экспериментальных и клинических исследований, касающихся темы диссертации. Нерешенные проблемы, отраженные в обзоре, послужили основой для диссертационного исследования. Автор отлично ориентируется как в отечественной, так и в зарубежной литературе, аргументируя актуальность исследования. Большинство работ, цитируемых автором не старше 5 лет, и таким образом имеют высокую актуальность. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о высокой компетенции автора в изучаемом вопросе.

**Глава 2 «Материалы и методы»** содержит характеристику экспериментальной части и клинической части работы. Приведены подробные схемы 4-х опытов (3 опыта по оценке эффективности и 1 опыт по оценке токсичности). Дано описание видов лабораторных животных, типов перевиваемых опухолей, а также используемых препаратов, включая описание способов разведения последних. Также автором описывается методика определения эффективности лечения в эксперименте и приводятся формулы для расчета индекса роста опухоли и скорости торможения опухоли.

Приведены критерии включения и не включения пациентов в клиническое исследование, подробно описаны характеристики включенных больных: возраст, стадия, биологический подтип опухоли, степень вовлеченности лимфатических узлов, а также индекс массы тела. Расписаны использованные методики гистологического и иммуногистохимического исследования, перечислены варианты обследования пациенток до начала лечения и после его завершения, приведены критерии оценки эффективности терапии (RECIST 1.1). Также автор приводит схемы используемого лечения, описывает процедуру рандомизации.

В 3 главе представлены результаты собственных исследований. По результатам экспериментальной части в опыте №1 выявлена противоопухолевая активность мелатонина как в монорежиме, так и в комбинации с доксорубцином, что проявляется в усилении действия цитостатика в отношении перевиваемого солидного штамма опухоли Эрлиха. В опыте №2 мелатонин также способствовал усилению противоопухолевого эффекта другого цитостатика - паклитаксела, а метформин показал себя как равноценный по степени эффективности с паклитакселом противоопухолевый агент в отношении перевиваемой HER 2 положительной опухоли. В опыте №3 показано усиление эффекта антиэстрогена торемифена на рост HER 2 положительной опухоли при совместном его применении с метформинном. Опыт №4 доказал отсутствие усиления токсичности при добавлении метформина к доксорубцину и паклитакселу.

По результатам клинической части работы показаны преимущества неoadъювантного лечения при добавлении к нему как мелатонина, так и метформина. Мелатонин способствовал улучшению качества жизни больных на фоне химиотерапии и повышению частоты объективных клинических ответов при неoadъювантной гормонотерапии. Использование метформина совместно с неoadъювантной гормонотерапией привело к значимому снижению индекса Ki на фоне лечения.

В 4 главе диссертант анализирует полученные в эксперименте и клинике результаты, критически сопоставляя их с уже имеющимися литературными данными.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования и могут быть использованы в клинической и научно-педагогической деятельности. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Диссертация написана грамотно, хорошим литературным языком. Автореферат отражает основные положения диссертации. Опубликованные научные работы полностью отражают основные материалы исследования.

#### **Вопросы:**

1. Почему больные HER2-положительным подтипом РМЖ, включенные в исследование, не получали трастузумаб в неoadъювантном режиме?
2. Почему в качестве неoadъювантной гормонотерапии был выбран торемифен, а не ингибиторы ароматазы?
3. Какое количество орган сохранных операций было проведено у пациенток?
4. Назначалась ли адъювантная химиотерапия и принимали ли пациентки мелатонин и метформин на фоне ее проведения?

## Заключение

Таким образом, диссертация Осипова Михаила Анатольевича «Клинико-экспериментальное обоснование применения мелатонина и метформина в комбинации с системной терапией больных раком молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является научно-квалификационной работой, теоретические и практические положения которой можно расценивать как решение важной задачи, связанной с улучшением результатов лечения больных местно-распространенным РМЖ.

Диссертационная работа Осипова Михаила Анатольевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующий первым хирургическим отделением Санкт – Петербургского бюджетного государственного учреждения «Городской клинический онкологический диспансер» доктор медицинских наук Манихас А.Г. Манихас

Адрес: 198255 г. Санкт-Петербург,  
пр. Ветеранов д. 56,  
Телефон: (812) 756-99-00  
Эл. почта: [goroncod@zdrav.spb.ru](mailto:goroncod@zdrav.spb.ru)  
Web-сайт: <https://www.oncology.spb.ru/>

согласен на сбор, обработку, хранение  
и передачу моих персональных данных

Манихас А.Г. Манихас

Подпись А.Г. Манихаса удостоверено

Манихас 11 2018



Верно

Заведующий врачом по кадрам  
Лебедев В.А. Лебедев  
11 20 18 г.