

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, руководителя отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессора кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Иловой Ирэны Адольфовны на диссертацию Рубашкиной Анны Николаевны «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Во всем мире неуклонно растет число выявленных случаев как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний молочных желез. Пик заболеваемости фиброзно-кистозной мастопатии в популяции у женщин приходится на перименопаузу и составляет 50-60%. Зачастую фиброзно-кистозная мастопатия является результатом гормонального дисбаланса в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, в основе которого лежит хроническая гиперэстрогения.

Используемый в настоящее время арсенал средств для лечения мастопатии ограничен, представлен препаратами микронизированного прогестерона и фитопроизводными (индолкарбинол, экстракт витекса священного), поиск новых эффективных и безопасных молекул-кандидатов на основе растительных источников для профилактики и лечения мастопатии весьма актуален.

Согласно приказу МЗ РФ № 572н от 2012 г., медицинскую помощь женщинам с целью выявления и лечения заболеваний молочных желез должен оказывать врач акушер-гинеколог. Патогенетическое лечение фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) должно быть направлено на нормализацию гормонального баланса с разработкой наиболее рациональных комбинаций при проведении эффективной и безопасной фармакотерапии.

Хемоинформатика является областью исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура» - «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Хемореактомный анализ является важным подразделом хемоинформатики и направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы.

Изучение воздействия молекул на транскрипцию генов позволяет оценить долговременные последствия приема, что в свою очередь особенно важно для противоопухолевых препаратов, поскольку формирование резистентности опухолевых клеток осуществляется в основном на уровне протеома. В базе данных Gene Expression Omnibus накоплены результаты более чем 160 000 транскриптомных исследований.

Изучение фармакологических хемоинформационных, хемотранскриптомных эффектов и возможности применения 7-гидроксиматаирезинола в лечении мастопатии у больных в постменопаузальном периоде ранее не проводилось.

Результаты хемореактомного анализа в работе Рубашкиной А.Н. указывают на выраженные противоопухолевые свойства 7-ОН-МР, обусловленные ингибированием трёх таргетных белков: CDK4, EGFR и mTOR. Результаты фармакопротеомного анализа указывают на очень низкую вероятность активации молекулой 7-ОН-МР эстрогеновых рецепторов. Поэтому сочетанное применение 7-ОН-МР и препаратов, непосредственно активирующих эстрогеновые рецепторы (эстрогенсодержащие оральные контрацептивы, эстрогенсодержащие препараты для заместительной гормональной терапии в климактерии, при резекции яичников и др.) будет, вероятно, снижать риск гиперпролиферации, ассоциированной с приемом эстрогенов.

Исследование уровня метаболитов эстрогенов может свети к минимуму риски развития онкологических заболеваний молочных желез, а также помочь оказать эффективное персонализированное лечение пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией. В работе Рубашкиной А.Н. продемонстрирована достоверно значимая связь между применением 7-гидроксиматаирезинола и

повышением соотношения уровня метаболитов 2-OHE1 к 16a-OHE1 (коэффициент 2/16).

Так же в работе Рубашкиной А.Н. отмечено защитное влияние эстрогенов на обмен липидов в виде снижения уровня ЛПНП и повышения уровня ЛПВП.

Диссертационная работа Рубашкиной Анны Николаевны, посвященная изучению фармакологических хемоинформационных, хемотранскриптомных эффектов 7-гидроксиматаирезинола, а также поиску новых способов диагностики и лечения пациентов с фиброзно-кистозной мастопатией, что является актуальной и своевременной проблемой.

Степень обоснованности и достоверности научных положений рекомендаций и выводов

Диссертационное исследование спроектировано и организовано на высоком научно-методическом уровне. Достоверность полученных результатов, сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается соблюдением в диссертации всех условий доказательности научной работы. Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезинола изучались в эксперименте с солидной карциномой Эрлиха на аутбредных мышах самках, разделенных на 5 репрезентативных групп по 14-16 особей в каждой. Так же эффекты 7-гидроксиматаирезинола оценивались в клинической части исследования. Обследовано 60 женщин, которые разделены в 2 репрезентативные группы: исследуемая группа - 40 пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией и группа контроля - 20 женщин без заболеваний молочных желез. Детальный анализ полученных результатов позволяет утверждать, что выводы и положения диссертации экспериментально обоснованы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью современных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, в соответствии с чем, достаточность полученных результатов и сделанных выводов не вызывает сомнений. Все результаты статистического анализа подробно интерпретированы.

Научные положения, выводы и практические рекомендации логически вытекают из содержания диссертации, и представляют наиболее значимые обобщенные результаты исследования. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна исследования

Автором в эксперименте показана антипролиферативная роль 7-гидроксиматаирезинола в дозах 60 и 120 мг/сут на модели перевиваемой карциномы Эрлиха (рак молочной железы) у аутбредных мышей, получавших эстрадиола валерат, стимулирующий пролиферацию.

В диссертационном исследовании установлен дозозависимый антипролиферативный эффект 7-гидроксиматаирезинола. Показано, что при введении 7-гидроксиматаирезинола в дозе в 60 мг/кг/сут статистически значимые различия в среднем объеме опухолей наблюдались только на 21-е сутки, а при использовании дозы 120 мг/кг/сут средний объем опухоли был статистически значимо ниже ($p = 0,00036$), чем в группе контроля, уже на седьмые сутки.

В диссертационном исследовании выполнен хемотранскриптомный анализ воздействия молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки линии MCF-7, указавший на дифференцированное дозозависимое уменьшение транскрипции группы генов, влияющих на экспрессию онкопролиферативных генов, генов синтеза белка и протеолиза белка, синтеза АТФ в опухолевых клетках и регуляции хронического воспаления, что приводит к торможению процессов пролиферации и жизнедеятельности опухолевых клеток, одновременно защищая организм от избыточного воспаления.

Результаты автора впервые проведенного хемореактомного анализа 7-гидроксиматаирезинола указывают на то, что данная молекула характеризуется не только противоопухолевым, но и, потенциально, антибактериальным, противовирусным, гепатопротекторным, противовоспалительным, вазодилатирующим, гиполипидемическими, антитромботическим, антиоксидантным, противодиабетическим, нейропротекторным эффектами.

В диссертационном исследовании у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией доза 7-гидроксиматаирезинола 60 мг/сут при ежедневном приёме в течение одного месяца впервые определена как безопасная и эффективная на основании положительной динамики уровня эстрогенов и их метаболитов в суточной моче, показателей липидного профиля крови, клинических показателей и ультразвукового исследования молочной железы.

Автором доказана, что на фоне ежедневного приёма 7-гидроксиматаирезинола (60 мг/сут, один месяц) пациентками с фиброзно-кистозной мастопатией впервые установлена достоверная тенденция к повышению соотношений уровней метаболитов 2-OHE1 к 16a-OHE1 (т.н. «коэффициент 2/16»), что свидетельствует о снижении риска трансформации фиброзно-кистозной мастопатии в рак молочной железы.

Научно - практическая значимость исследования

Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения секвенирования нового поколения для оценки биомаркеров чувствительности и резистентности на противоопухолевую терапию.

В целом, результаты диссертационной работы позволяют расширить новые подходы к персонализации противоопухолевой терапии. Разумное использование биомаркеров сможет повысить процент одобрения онкологических препаратов, которые только начинают клиническую разработку или для которых прорабатываются дополнительные индикации за счет обогащения популяций участников испытаний конкретными молекулярными подтипами, лучше реагирующими на тестируемые методы лечения.

Структура работы

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 165 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав посвященных результатам исследования, состоящих из подразделов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка цитируемой литературы, содержащего 193 источников. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 28 рисунками. Текст диссертации написан хорошим литературным языком, с грамотным применением научной

терминологии. Содержание всех разделов соответствует заглавиям и отражает этапы проведения исследования.

В разделе «Введение» в четко структурированном виде сформулирована основная концепция диссертационной работы, определены актуальность, задачи исследования, его научная новизна и значимость.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ современной литературы по изучаемому вопросу, полностью обосновано проведение хемореактомного и хемотранскриптомного анализа молекулы, экспериментальной части на мышах с перевиваемой карциномой Эрлиха, изучение метаболитов эстрогенов, их соотношения, а так же липидный профиль у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией, выделены недостаточно описанные проблемы изучаемой темы.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны дизайн исследования, материалы и методы, методы статистического анализа.

Собственные результаты изложены диссертантом в 3, 4 и 5 главе.

В третьей главе представлены результаты хемореактомного и хемотранскриптомного анализа молекулы 7-гидроксиматаирезинола. Выполнено прогнозирование потенциальных фармакологических эффектов 7-ОН-МР, результаты которого показали наличие противовоспалительных, противоопухолевых, вазодилаторных, антибактериальных и противовирусных свойств молекулы 7-ОН-МР. Осуществлено фармакопротеомное моделирование 7-ОН-МР. Результаты моделирования показали, что молекула 7-ОН-МР может связываться с рецептором лейкотриена b₄, оказывая тем самым противовоспалительное действие; рецептором простациклина, оказывая противовоспалительное и вазодилаторное действие; рецептором ренина и бета-1 адренергическим рецептором, получая вазодилаторное действие; а так же с прооксидантным ферментом гемоксигеназу-2. Высокие значения вероятности ингибирования были получены для циклин-зависимой киназы 3 и митоген-активированной протеинкиназы 2, оказывающих тем самым противоопухолевое действие.

В четвертой главе представлен ряд экспериментов, посвященных противоопухолевым эффектам 7-ОН-МР на перевиваемой мышью карциноме

Эрлиха. Проведена оценка состояния 74 аутбредных мышей-самок, оценено противоопухолевое действие 7-гидроксиматаирезинола на фоне приёма эстрогенов. По результатам эксперимента было отмечено более выраженный противоопухолевый эффект при повышении дозы 7-ОН-МР. Приём 120 мг/сут 7-ОН-МР достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне приёма эстрогенов. Проведен анализ выживаемости животных при приёме 7-ОН-МР, который показал, что в единичных случаях отмечалось существенное повышение продолжительности жизни у мышей-опухоленосителей до 3,5 месяцев.

В пятой главе представлены клиническая и медико-социальная характеристика больных с фиброзно-кистозной мастопатией. Описано образование пациенток, их семейное и социальное положение, проанализированы репродуктивное поведение и состояние молочных желез у женщин, оценен климактерический и предменструальный синдром, а так же частота и структура экстрагинеальной патологии. Проведен анализ наличия инфекций передаваемых половым путем у пациенток. Так же описаны особенности течения климактерического синдрома у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией до и после применения БАД «Лигнариус». У пациенток, прошедших курс БАД «Лигнариус» отмечено достоверное уменьшение или исчезновение климактерических проявлений, болевого синдрома в молочных железах. Отмечена выраженная положительная динамика в уменьшении или исчезновении кистозных образований в молочных железах, что наглядно отражает эффекты 7-ОН-МР.

В шестой главе выполнен анализ динамических изменений показателей уровней метаболитов эстрогенов и липидного профиля. У пациенток с ФКМ отмечено снижение уровня эстрона, эстрадиола и эстриола. Отмечен тренд к повышению соотношения метаболитов 2-ОНЕ1/16а-ОНЕ1 что, очевидно, значительно снижает риск развития фиброзно-кистозной мастопатии и рака молочной железы. При приеме 7-ОН-МР выявлено повышение фракции ЛПВП на фоне понижения фракции ЛПНП и понижение уровня индекса атерогенности.

Главы хорошо иллюстрированы, материал изложен понятным языком.

В разделе «Заключение» основные результаты диссертационной работы обобщаются и сравниваются с данными литературы. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и строго аргументированы, логически следуют из результатов и соответствуют поставленным задачам.

В целом диссертационная работа может рассматриваться как полноценно оформленный, законченный научный труд, имеющий несомненное научно-практическое значение.

Автореферат оформлен в соответствии с современным требованиям и отражает основные положения диссертации. Основные положения диссертационной работы А.Н. Рубашкиной отражены в 12 публикациях, из которых 8 в списке журналов, включенных в международную базу данных SCOPUS и 2 в списке журналов рекомендуемых ВАК Минобрнауки России по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Замечания и вопросы по диссертации

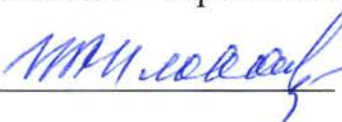
Принципиальных замечаний по диссертации не имеется. Стоит отметить небольшой недочет стиля оформления. В работе имеются отдельные опечатки. Сделанные замечания не снижают значимости и качества проведенного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Рубашкиной Анны Николаевны на тему «Клинико-фармакологические эффекты 7-гидроксиматаирезнола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - изучение фармакологических хемоинформационных, хемотранскриптомных эффектов и возможности применения 7-гидроксиматаирезинола, предупреждение развития злокачественных заболеваний молочных желез, повышение качества жизни женщин постменопаузального периода с проявлениями климактерического синдрома, профилактика возрастных изменений сердечно-сосудистой системы.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Рубашкиной Анны Николаевны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (№335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук, доцент,
руководитель отделения нейроэндокринных
заболеваний отдела общей эндокринологии,
профессор кафедры эндокринологии
факультета усовершенствования врачей
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
шифр научной специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

«14» мая 2024 г.  И. А. Иловайская

Подпись И.А. Иловайской заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ

им М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

«14» мая 2024 г. 

Н.Ф. Берестень

Адрес организации: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1, «Административный» подъезд.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Тел.: (499) 674-07-09

Адрес электронной почты: moniki@monikiweb.ru