

## **ОТЗЫВ**

Официального оппонента доктора биологических наук Безбородовой Ольги Алексеевны, ведущего научного сотрудника Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Ягубова Сергея Аркадьевича на тему «Фармакологический анализ модифицирующего действия метронидазола на противоопухолевую активность и токсические свойства цитостатиков», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. – онкология

### **Актуальность избранной темы**

На современном этапе развития медицины приоритетной задачей клинической онкологии остается повышение эффективности лечения больных со злокачественными новообразованиями, которого можно достигнуть путем поиска и разработки новых подходов.

Диссертационная работа С.А.Ягубова посвящена актуальной проблеме – разработке новых схем комбинированного применения существующих фармакологических препаратов. Одним из препаратов, который уже нашел применение в онкологической практике в схемах комбинированного лечения, является метронидазол.

Метронидазол широко используется для лечения инфекций более 50 лет и до сих пор считается препаратом выбора при большинстве анаэробных инфекций, а также используется как радиосенсибилизатор при проведении химиолучевой терапии онкологических больных. В частности, для повышения эффективности лучевой терапии опухолей прямой кишки применяют метронидазол, а также сочетают этот вид лечения с

химиотерапией. Кроме того, метронидазол используют с целью профилактики инфекционных осложнений на фоне неоадьювантной и адьювантной химиотерапии. В то же время опубликованы данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о способности метронидазола повышать токсичность цитостатических препаратов. Наличие такой клинической проблемы требует экспериментального обоснования оптимизации использования комбинации метронидазола с цитостатиками. Таким образом, независимо от цели использования метронидазола в онкологической практике – как противoinфекционного препарата или как радиосенсибилизатора – возникает один и тот же вопрос: как этот препарат будет влиять на эффективность и токсичность химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. Таким образом, актуальность диссертационного исследования С.А. Ягубова не вызывает сомнений.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на результатах экспериментального исследования, в котором были использованы различные методы экспериментальной онкологии и аналитической биохимии. Объем экспериментального материала, несомненно, достаточен для адекватной статистической обработки данных и получения надежных результатов. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В качестве новых научных результатов, полученных диссертантом, в первую очередь, необходимо отметить определение концентрации

метронидазола в опухолях человека при местном применении. Показана возможность достижения необходимых радиосенсибилизирующих концентраций препарата при применении биополимерной композиции, содержащей метронидазол.

Диссертантом выявлено, что метронидазол усиливает противоопухолевое действие доксорубина и 5-фторурацила при введении через 20 мин – 1 час у мышей с привитыми опухолями рака яичников SAO-1. Однако увеличение интервала до 4 часов нивелирует эффект синергизма комбинации.

В ходе исследования показано, что метронидазол усиливает токсическое действие доксорубина и 5-фторурацила у мышей при введении через 20 минут – 1 час после цитостатиков; при увеличении интервала между введениями препаратов до 4 часов токсичность не отмечена.

Результаты анализа данных, полученных *in vitro* показали, что метронидазол не увеличивает цитотоксическое действие доксорубина и 5-фторурацила, что свидетельствует об опосредованном его влиянии на активность цитостатиков за счет изменений их фармакокинетики в организме животных.

Результаты исследований изложены в диссертационной работе полно и конкретно, их достоверность подтверждена современными методами компьютерной статистической обработки, они документированы достаточным количеством информативных таблиц и рисунков.

### **Структура работы**

Материалы диссертации изложены на 112 страницах машинописного текста, сопровождаются 6 таблицами и 31 рисунком. Диссертация состоит из введения и трех глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы» и главы раздела «Собственные результаты», заключения и выводов. Указатель

литературы содержит 96 источников, из которых 27 отечественных публикаций и 69 - зарубежных.

Во введении кратко изложены основные сведения о состоянии проблемы, обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы, охарактеризованы новизна исследования и его научно-практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены общие сведения о препарате метронидазол, особенности его метаболизма в организме человека и животных. Также представлен материал о влиянии метронидазола на фармакологическую активность лекарственных средств *in vivo* и *in vitro*, и его использование в онкологической практике.

В обзоре автор рассматривает вопросы, с которыми сталкиваются практические врачи при применении метронидазола у онкологических больных на фоне химиотерапевтического лечения, так как наблюдается увеличение токсичности препаратов при их совместном применении.

В заключении автор формулирует основные проблемы, связанные с повышением токсичности цитостатиков на фоне приема метронидазола, и направления их возможного решения.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание использованных методов экспериментальной онкологии, световой микроскопии, проточной цитометрии, одномерного электрофореза, идентификации белков методом протеомного анализа, метода дифференциальной спектрофотометрии, а также методов статистической обработки данных.

Собственные результаты включены в одну главу, разделенную на разделы в соответствии с задачей исследования.

В первом, втором и третьем разделах представлены результаты изучения влияния различных временных промежутков между введением препарата метронидазол и 5-фторурацила или доксорубина на

биологическое действие последних (противоопухолевое и токсическое действие).

Автор приводит результаты исследований *in vivo* комбинированного применения метронидазола и химиотерапевтических препаратов на моделях карциномы яичников CaO-1 и меланомы B16, которые показывают, что метронидазол существенно не влияет на противоопухолевую их активность. При этом была найдена закономерность, демонстрирующая усиление токсического эффекта цитостатиков, если интервал между введениями препаратов составляет 20 мин- 1ч. Наблюдаемый эффект нивелировался при введении метронидазола за 4 ч до применения цитостатика.

В четвертом разделе представлены результаты исследований *in vitro* по оценке влияния метронидазола на цитотоксическое действие 5-ФУ на клетки карциномы яичников CaO-1 и меланомы B16, демонстрирующие, что добавление метронидазола в среду инкубации клеток существенно не изменяет цитотоксичность антиметаболита.

Автор приходит к выводу о необходимости соблюдения осторожности при использовании метронидазола в онкологической практике, так как препарат повышает токсичность 5-фторурацила или доксорубина. Однако в клинической практике используются схемы, которые предусматривают применение метронидазола, в частности, при лучевой терапии. В этом случае, как указывает автор, препараты следует применять с интервалом так, чтобы не накладывались профили их фармакокинетики. Другим возможным вариантом является местное применение метронидазола.

Пятый раздел главы «Собственные результаты» посвящен описанию процедуры местного (внутриректального) введения биополимерной композиции с метронидозолом; шестой раздел главы - отработке метода идентификации метронидазола в биологических средах.

В седьмом разделе автор приводит результаты исследований по определению концентрации метронидазола в образцах опухоли больных раком толстой кишки с целью выявления оптимального режима аппликации

метронидазол-содержащей композиции, обеспечивающий радиосенсибилизирующую концентрацию препарата в опухолевом узле. Результаты исследования позволили автору выбрать минимальную дозу, которую можно использовать в разрабатываемом методе лечения, которая составляет 10 г/м<sup>2</sup> площади тела.

Завершают диссертацию 5 выводов, которые четко изложены и отражают основное ее содержание.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет


### **Заключение**

Диссертационная работа Ягубова Сергея Аркадьевича на тему: «Фармакологический анализ модифицирующего действия метронидазола на противоопухолевую активность и токсические свойства цитостатиков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 онкология является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулированы научные положения, совокупность которых может быть квалифицирована как достижение в решении крупной научной задачи.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности - 14.01.12 – онкология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ведущий научный сотрудник  
отделения экспериментальной  
фармакологии и токсикологии  
МНИОИ им.П.А.Герцена –  
филиала ФГБУ  
«НМИЦ радиологии»

Минздрава России, д.б.н.  Безбородова Ольга Алексеевна  
(специальность 14.01.12 – «Онкология»)

e-mail: olgabezborodova@yandex.ru,

тел.: +7(945)945-8716

адрес: 125284, г.Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.3

Подпись д.б.н. О.А.Безбородовой «Заверяю».

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

 Жарова Елена Петровна

18.01.2021

