

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБУ  
«РНЦПР» Минздрава России,  
академик РАН, профессор,  
Солодкий Владимир Алексеевич

« 18 » Января 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации 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»

#### **Актуальность темы**

Актуальность диссертационной работы Ягубова С.А. обусловлена необходимостью повышения эффективности лечения онкологических больных и связана с разработкой новых схем комбинированного использования существующих хорошо известных фармакологических препаратов. Данный подход требует детального знания механизмов их действия и фармакокинетики, чтобы при использовании как свойств самих препаратов, так и их взаимного воздействия на злокачественно трансформированную клетку нанести опухоли максимальное повреждение. Одним из препаратов, нашедшим применение в онкологической практике, является метронидазол (МТ), который исходно использовался в качестве противопаразитарного и противомикробного препарата. Эти же его свойства используются и при лечении сопутствующих инфекционных осложнений у онкологических больных при совместном применении с антибиотиками. В ряде случаев МТ используют и на фоне введения цитостатиков, поскольку

лечении больных со злокачественными опухолями. Все вышесказанное свидетельствует о несомненной актуальности избранной темы.

### **Научная новизна**

Впервые проведено исследование концентрации МТ в опухолях человека при его непосредственном подведении к опухоли на примере колоректального рака и показана возможность достижения необходимых радиосенсибилизирующих концентраций препарата в ткани опухоли при его локальном подведении к опухоли в составе биополимерной композиции, содержащей МТ.

Впервые на экспериментальных животных проведено изучение изменения токсического и противоопухолевого действия доксирубина и 5-фторурацила на фоне введения МТ.

Получены новые данные, свидетельствующие о повышении противоопухолевого эффекта цитостатиков у мышей с привитыми опухолями карциномы яичников СаО-1 при совместном введении с МТ в интервале от 20 мин до 1 часа и о нивелировании увеличения как токсического, так и противоопухолевого эффекта цитостатиков у мышей на фоне введения МТ, если интервал между введением препаратов составлял более 4 часов или более 3 периодов полувыведения МТ.

Также получены новые данные об отсутствии повышения противоопухолевой цитотоксической активности при использовании комбинации МТ и цитостатиков *in vitro*.

### **Научно-практическая значимость**

Представленные в диссертации Ягубова С.А. данные расширяют представление о влиянии МТ на метаболизм цитостатиков и могут быть использованы как для повышения эффективности, так и для снижения токсичности противоопухолевой терапии. Отработан метод количественной

оценки содержания МТ в биоматериалах. Обоснованы оптимальные режимы применения биополимерной композиции, содержащей МТ при локальном подведении к опухоли с целью достижения радиосенсибилизирующей концентрации препарата в тканях опухоли толстой кишки. Полученные результаты положены в основу разработки метода комплексного лечения больных раком толстой кишки.

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

Обоснованность научных положений диссертационной работы подтверждается широким спектром использованных методов: световой микроскопии, цитотоксического теста, проточной цитометрии (FACS-анализ), одномерного электрофореза, идентификации белков методом протеомного анализа, метода дифференциальной спектрофотометрии, статистическим анализом результатов в рамках параметрической и непараметрической базовой статистики с использованием регрессионного и многомерного факторного анализа, оценкой статистической достоверности использованием критерия Стьюдента.

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе, подтверждаются выводами, на основании которых изложены практические рекомендации.

### **Рекомендации по использованию материалов работы**

Основные результаты проведенного исследования внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации могут быть использованы в практике здравоохранения при выборе оптимальной схемы комплексного лечения больных раком толстой кишки.

## **Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление**

Научные положения, выводы и практические рекомендации в диссертационной работе обоснованы и достоверны, четко сформулированы на основании результатов проведенного анализа. Исследование является законченным научным трудом, обеспечивающим повышение эффективности и снижение токсичности методов противоопухолевой терапии при комбинированном использовании различных препаратов.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами, а также 31 рисунками и диаграммами. Существенных замечаний по структуре и оформлению работы нет.

Автореферат диссертации отражает основные положения работы. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, среди них 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, однако не совпадает порядок их изложения. Данное замечание не является принципиальным. Практические рекомендации составлены на основании полученных результатов и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

## **Заключение**

Диссертация Ягубова С.А. на тему «Фармакологический анализ модифицирующего действия метронизадола на противоопухолевую активность и токсические свойства цитостатиков», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи повышения эффективности лечения больных колоректальным раком, основанной на

разработке новых схем комбинированного лечения с использованием существующих фармакологических препаратов. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 26.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Отзыв утвержден и одобрен на научно-практической конференции сотрудников ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (протокол №1 от 18 января 2021г.)

Старший научный сотрудник  
ФГБУ РНЦРР МЗ РФ,  
доктор медицинских наук

Власов Олег Александрович

*Согласен на сбор, обработку,  
хранение и передачу моих  
персональных данных*

Подпись доктора медицинских наук Власова Олега Александровича  
«заверяю»

Заместитель директора по научной  
работе ФГБУ РНЦРР  
доктор медицинских наук, профессор



Нуднов Н.В.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, телефон +7 (499) 120-60-77