

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры общей и медицинской физики Димитровградского инженерно-технологического института – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», доктора медицинских наук, Маслюковой Елизаветы Александровны на диссертационную работу 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 исследования

Диссертационная работа Ягубова С.А. посвящена актуальной проблеме – повышению эффективности лечения онкологических больных, а именно, разработке новых схем комбинированного использования уже существующих фармакологических препаратов. Этот подход требует детального знания механизмов действия известных лекарственных препаратов, их фармакокинетики, чтобы, используя как свойства самих препаратов, так и их взаимное действие на злокачественно трансформированную клетку, нанести опухоли максимальное повреждение. Одним из препаратов, который уже нашел применение в онкологической практике, является метронидазол. Исходно метронидазол (МТ) использовался как противопаразитарный и противомикробный препарат. Эти же его свойства используются и при лечении сопутствующих инфекционных заболеваний у онкологических больных совместно с антибиотиками. Противоинфекционное действие МТ использовали для эрадикации. В ряде случаев МТ используют на фоне введения цитостатиков, т.к. современная химиотерапия обладает выраженным иммуносупрессивным

действием, что приводит к повышению риска инфекционных осложнений у онкологических больных. В подобных случаях часто отмечают резкое увеличение токсического воздействия цитостатических препаратов, которое приводит к необходимости прерывать начатое лечение. Наличие такой клинической проблемы требует экспериментального обоснования оптимизации использования комбинации МТ с цитостатиками. В научной литературе данные, которые позволили бы выработать рекомендации по эффективному использованию комбинации рассматриваемых лекарственных средств для лечения онкологических больных, отсутствуют. Поскольку использование всех этих препаратов в лечебном цикле является необходимым, то важно понять, каковы должны быть временные интервалы между ними для минимизации влияния на метаболизм друг друга. Изучение метаболизма МТ позволило установить, что он обладает свойствами миметика кислорода. Данное свойство МТ нашло применение в клинической онкологии, в частности в его сочетании с лучевыми методами лечения злокачественных заболеваний. Известно, что эффективность лучевого поражения клеток возрастает, если в этих клетках высокое парциальное давление кислорода. Справедливо также обратное утверждение, что на фоне гипоксии цитопатогенное действие радиации уменьшается. МТ обладает нейрпатогенным действием. Причем это нейрпатогенное действие напрямую зависит от дозы препарата, Поэтому большие дозы препарата, которые необходимы для его радиосенсибилизирующего действия, могут давать нежелательные побочные осложнения. Таким образом, независимо от цели использования МТ в онкологии – как противoinфекционного препарата или как радиосенсибилизатора – возникает один и тот же вопрос: как этот препарат будет влиять на эффективность химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии при лечении злокачественных опухолей у больных. Все вышеперечисленное указывает на безусловную актуальность научного исследования, проведенного Якубовым С.А., а также его своевременность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных 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, критерия Стьюдента.

Достоверность и новизна исследования, значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование проведено с использованием современных и адекватных методов на достаточном экспериментальном и клиническом материале, что подтверждает достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Работа не имеет прямых аналогов и прототипов среди отечественных и зарубежных публикаций, что подтверждает новизну диссертационной работы. Впервые проведено исследование концентрации МТ в опухолях человека при местном применении. Показана возможность достижения необходимых радиосенсибилизирующих концентраций препарата при применении биополимерной композиции, содержащей МТ.

Впервые изучено изменение токсического и противоопухолевого действия доксорубина и 5-фторурацила на фоне введения МТ у экспериментальных животных

Получены новые данные, свидетельствующие об увеличении токсического действия цитостатиков у мышей на фоне введения МТ эффект нивелируется, если интервал между введением препаратов составляет более 4 часов или более 3 периодов полуэлиминации МТ.

Отработан метод количественной оценки содержания МТ в биоматериалах. Обоснованы оптимальные режимы местного применения МТ-содержащей композиции для достижения радиосенсибилизирующей концентрации препарата в опухоли толстой кишки. Полученные результаты использованы в разработке метода комплексного лечения больных раком толстой кишки.

Таким образом, диссертационная работа Якубова С.А. имеет не только важное научное, но и яркое выраженное практическое значение, направленное на решение практических вопросов клинической онкологии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Якубова Сергея Аркадьевича носит традиционный характер, работа представлена на 102 листах компьютерного текста, состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Текст иллюстрирован 6 таблицами, 31 рисунком. В работе цитируются данные 96 источников литературы.

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

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

Во введении автор, оценивая современное состояние проблемы, аргументирует актуальность темы, повышение эффективности лечения онкологических больных, а именно, разработке новых схем комбинированного использования уже существующих фармакологических препаратов. Текст написан хорошим литературным языком, отражает владение автором избранной темой.

Цель диссертационной работы состоит в исследовании влияния метронидазола на биологическую активность противоопухолевых

цитостатиков. Задачи полностью раскрывают цель исследования. Замечаний нет.

Глава 1 «Обзор литературы» написан на 32 страницах текста, представляет собой детальный анализ литературных данных по рассматриваемой проблеме. Построение изложения материала соответствует названию и содержанию диссертации и охватывает все ее аспекты. Обзор полный, написан хорошим литературным языком, информативен, критичен и характеризует автора как грамотного научного исследователя и клинициста. Замечаний не имеется.

В главе «Материал и методы» представлены опыты, которые проводили на мышах линии СВА/Лас массой 18-20 г, самцах (n=450), полученных из питомника «Столбовая» Московской области, мышах линии С57В1/6 весом 20-22 г, самцах (n=450) из питомника «Столбовая» Московской области. Карцинома яичников СаО-1 и меланома В16 были получены из коллекции опухолевых штаммов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Карциному яичников поддерживали перевивкой на мышах линии СВА/Лас. Меланому В16 поддерживали перевивкой на мышах линии С57В1/6. Противоопухолевый эффект оценивали по объему опухоли и торможению роста опухоли. В качестве противоопухолевых препаратов использовали Доксорубин и 5-фторурацил. В главе подробно, тщательно и методично описаны методики исследования изучаемого материала такие как световая микроскопия, цитотоксический тест, проточная цитометрия (FASC-анализ), одномерный электрофорез, идентификация белков методом протеомного анализа, метод дифференциальной спектрофотометрии, методика пробоподготовки образцов для спектрометрии.

Несомненной научной новизной обладает представленный материал об изменении токсического и противоопухолевого действия доксорубина и 5-фторурацила на фоне введения МТ у экспериментальных животных. Глава написана в академическом стиле, все положения изложены методично и

грамотно, материалы главы свидетельствуют, что все предложенные методики современны. Представленные методики могут быть перспективными для использования в специализированных учреждениях. Глава прекрасно иллюстрирована. Замечания: имеются грамматические ошибки и стилистические неточности, которые не влияют на общее содержание работы.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» - это основная глава работы, состоящая из 7 подразделов. В этой главе Якубов С.А убедительно продемонстрировал, что токсическое действие МТ в сочетании с цитостатиками зависит от интервала между введением этих препаратов. Введение МТ за 20 мин -1 ч характеризовалось повышением летальности; при увеличении интервала введения препаратов до 2 ч. не отмечалось достоверного увеличения летальности животных, однако зарегистрирована лейкопения и снижение массы тела. Эффект усиления токсичности композиции нивелировался только при введении МТ за 4 ч до цитостатика.

Безусловно, важным подразделом работы является проведенный Якубовым С.А. сравнительный анализ результатов, где доказано, что комбинация МТ и цитостатиков существенно не влияет на противоопухолевую активность химиопрепаратов, и приводит к усилению токсического эффекта, поэтому при совместном применении МТ и химиопрепаратов интервал между их введениями должен составлять не менее 4 ч.

В разделе, посвященном радиосенсибилизации разработанная методика определения концентрации МТ в биологических материалах позволила определить оптимальные режимы аппликации препарата, позволяющие достичь эффективной радиосенсибилизирующей концентрации препарата в опухоли. Глава написана четко, материал изложен логично, в ней автор полностью отразил полученные собственные результаты и их научную

новизну и практическую значимость. Замечания: имеются грамматические ошибки и стилистические неточности, которые не влияют на общее содержание работы.

Глава «Обсуждение» написана достаточно подробно. Автор всесторонне анализирует полученные данные, характеризует выявленные взаимосвязи и определяет перспективы дальнейших исследований. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные в научном исследовании результаты. Автореферат и 4 научные статьи, опубликованные в рецензируемых ВАК РФ журналах, полностью отражают полученные диссертантом результаты исследования. Замечаний по выводам нет. Аprobация диссертации состоялась 4 октября 2019 г. на научной конференции с участием лабораторий и отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Промежуточные результаты, а также основные положения научного труда были представлены и доложены в рамках конференций, съездов, конгрессов и симпозиумов

Материалы диссертации могут быть использованы в практике здравоохранения при выборе оптимальной схемы комплексного лечения больных раком толстой кишки. Замечаний по содержанию и оформлению работы 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.

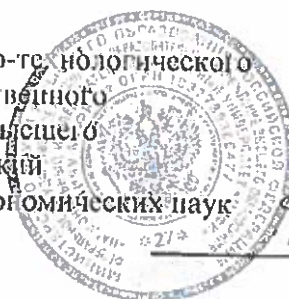
Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Профессор кафедры общей и медицинской физики
Дмитровградского инженерно-технологического
института – филиала федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Национальный исследовательский
ядерный университет «МИФИ», доктор медицинских наук
Маслюкова Елизавета Александровна
(специальность 14.01.13 – «лучевая терапия, лучевая диагностика»)
e-mail: dr.maslyukova@mail.ru,
тел.: +79214434275
адрес: 433511, Ульяновская обл., г. Дмитровград, ул. Куйбышева, д. 294

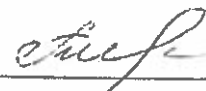


Подпись д.м.н. Маслюковой Е.А. «ЗАВЕРЯЮ»

Руководитель Дмитровградского инженерно-технологического
института – филиала федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Национальный исследовательский
ядерный университет «МИФИ», кандидат экономических наук
Бегинина Ирина Ивановна



Учёный секретарь Учёного совета Дмитровградского
инженерно-технологического института –
филиала федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»,
кандидат педагогических наук **Пискунова Елена Николаевна**



18.01.2021