

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ягубова Сергея Аркадиевича на тему:

**«Фармакологический анализ модифицирующего действия метронидазола на противоопухолевую активность и токсические свойства цитостатиков» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология».**

Метронидазол (МТ) уже давно и эффективно используется для лечения инфекций, вызванных анаэробными бактериями (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Campylobacterium* и *Clostridium*), простейшими (*Trichomonas*, *Treponema*, *Histomonas*) и амебами. Благодаря антимикробной активности, быстрому хорошему проникновению в ткани и ограниченному количеству побочных эффектов МТ рассматривается, как препарат выбора для профилактики и лечения пациентов инфекционных осложнений. МТ применяется также как радиосенсибилизатор для лечения опухолей центральной нервной системы и толстой кишки. Метаболизм МТ и цитостатиков происходит с участием одних и тех же ферментных систем печени, поэтому возможно изменение фармакокинетики препаратов в организме, что в свою очередь ведет к изменению их биологической активности и терапевтической эффективности. Поэтому диссертационная работа Ягубова Сергея Аркадиевича «Фармакологический анализ модифицирующего действия метронидазола на противоопухолевую активность и токсические свойства цитостатиков» посвященная оценке взаимодействия МТ с химиопрепаратами и разработке методов идентификации содержания МТ в опухоли при аппликациях препарата, является своевременной и актуальной.

**Цель, задачи** диссертационного исследования и научные положения сформулированы четко.

В работе использованы современные и адекватные методы экспериментальной онкологии, биохимии и статистического анализа.

### **Научная новизна**

В работе изучено изменение токсического и противоопухолевого действия доксорубина и 5-фторурацила на фоне введения метронидазола у экспериментальных животных. Показано, что увеличение токсичности комбинации препаратов приводит к увеличению лечебного действия цитостатиков. Автором получены новые данные характеризующие влияние метронидазола на фармакокинетику, токсические и противоопухолевую активность цитостатиков. При непосредственном участии диссертанта разработан комплексный способ лечения рака прямой кишки человека, который включает интравектальное введение 5-фторурацила и метронидазола в составе композитной смеси, дистанционную лучевую терапию, локальную СВЧ-гипертермию с последующим оперативным вмешательством, приоритет которого подтвержден патентом РФ.

Данное изобретение внедрено в клиническую практику онкологической колопроктологии и позволяет увеличить безрецидивную выживаемость больных раком прямой кишки.

### **Научно-практическая значимость.**

Представленные данные расширяют представления о влиянии МТ на метаболизм цитостатиков и могут быть использованы для повышения эффективности и снижения токсичности методов противоопухолевой терапии.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка используемой литературы. Автореферат отражает структуру работы, в нем представлены основные положения диссертации. Выводы работы соответствуют поставленным задачам.

Таким образом, диссертация Ягубова С.А. на тему «Фармакологический анализ модифицирующего действия метронизадола на противоопухолевую активность и токсические свойства цитостатиков» является законченной научно-квалификационной работой, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 2 августа 2019 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 года № 1024 и от 01 октября 2018 года № 1168), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой 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*

Заведующий онкохирургическим отделением  
опухолей кожи и мягких тканей  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
д.м.н., доцент



К.С. Титов  
*Н. 01. 20 21 з*

Подпись доктора медицинских наук, доцента Титова К.С. «заверяю»:

Ученый секретарь  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
к.м.н.



Т.А. Косачёва

ГБУЗ г.Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». г. Москва, ул. Шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.  
E-mail: [k.titov@mknc.ru](mailto:k.titov@mknc.ru), тел.: +7(495) 304-30-39.

## Отзыв

на автореферат диссертации Сергея Аркадьевича Ягубова «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

Диссертацию Сергея Аркадьевича Ягубова следует считать очень актуальным исследованием, т.к. она нацелена на решение важнейшей проблемы – лечение онкологических заболеваний.

Автор идет по пути использования существующих, широко применимых в онкологической практике лекарственных препаратов, усовершенствуя действующие схемы их введения и разрабатывая новые, добиваясь повышения эффективности лечения. Такой путь требует от врача хороших знаний в области фармакотерапии, что и отличает диссертанта. С.А.Якубов выбирает для использования в комбинированном способе лечения три препарата: метронидазол и цитостатики 5-фторурацил и доксирубицин. Они давно в большей (цитостатики) или меньшей (метронидазол) степени применимы в лечении онкологических заболеваний, хотя и с разной функциональной нагрузкой.

Цель диссертанта – снизить нежелательный, почти всегда имеющий место токсический эффект от использования указанных препаратов, что особенно важно для рассматриваемого контингента больных, ослабленных как самим заболеванием, так и получаемым лечением.

Автор использует метронидазол главным образом как противомикробный препарат, что справедливо для химиотерапии онкологических пациентов. При лучевой терапии важна его роль как модификатора (радиосенсибилизатора), влияющего на опухолевые клетки согласно радикальному механизму. Однако во всех случаях очень важен и практически недостаточно изучен порядок и временные интервалы введения препаратов. Эти факторы определяют не только эффективность лечения, но и токсический эффект, возникающий при лечении. С.А.Ягубов на примере двух вариантов опухолей – меланомы и карциномы яичника у экспериментальных животных доказывает, что интервал введения препаратов с целью сохранения противоопухолевой активности цитостатиков и снижения токсичности должен составлять не менее 4 часов и приводит доказанные экспериментальные данные по влиянию метронидазола на токсичность доксорубицина и 5-фторурацила в зависимости от режимов введения. Это очень важный практический вывод, сделанный на основании детального экспериментального изучения.

Объем реферата не позволяет объяснить природу взаимного влияния препаратов и специфику их совместного действия с точки зрения резистентности, токсического и лечебного действия (возможно, это детально описано в тексте диссертации), но установленный факт важен для практической медицины и подчеркивает значимость работы С.А.Якубова. Приведенные данные достаточно доказательны и позволяют сделать реальные выводы.

Интересный факт - местное применение метронидазола, что должно снижать его токсическое воздействие. Хотелось бы более четко прояснить, что диссертант понимает под местным применением, как практически осуществлялось местное введение препарата (исходя из локализации изучаемых опухолей) и какую роль отводит автор метронидазолу при разных вариантах лечения. Автор пишет о метронидазоле как о модификаторе. Хотелось бы понять, какая функциональная нагрузка отводится этому препарату в данном случае (таблицы 1 и 2).

Из материалов реферата не ясна обоснованность применения в виде аппликации метронидазола, содержащегося в композиции (?) в дозе 10 г/м<sup>2</sup> площади тела в разрабатываемом методе лечения (очевидно, речь идет о лучевой терапии). Желательно более четко пояснить какую методику лечения (комплексного) предполагает диссертант.

Эти вопросы возникают при чтении реферата, возможно, методики лечения, описаны в тексте диссертации.

Следует особо подчеркнуть на высоком уровне подобранную и грамотно используемую в экспериментах методическую часть работы, применение современных методов исследования и приборной базы.

Выводы конкретны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы.

Автореферат отражает существо и объем проведенного исследования. Основные положения диссертации изложены в публикациях автора и обсуждены на научных конференциях.

Таким образом, судя по материалам, изложенным в автореферате, диссертация «Фармакологический анализ модифицирующего действия метронидазола на противоопухолевую активность и токсические свойства цитостатиков» посвященная актуальной теме, выполнена на высоком научно-методическом уровне, а полученные автором новые данные имеют несомненное теоретическое и практическое значение. Вышеизложенное позволяет заключить, что рассматриваемая работа полностью соответствует требованиям «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 наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Генеральный директор компании ООО «Колетекс»  
д.т.н. (05.19.02 –Технология и первичная обработка  
текстильных материалов и сырья),  
профессор Н.Д. Олтаржевская  
115093, Россия, г. Москва, ул. Павловская, д. 21, н-п. 4-6.  
Тел./факс: (495) 730-56-45  
e-mail: [koletex@list.ru](mailto:koletex@list.ru)

12.01.2021 г.

Подпись *И.В. Сапожникова*

Подпись Н.Д.Олтаржевской заверяю:

Начальник отдела кадров



Сапожникова И.В.