



ВЛИЯНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА НА БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА

С.А.Ягубов, Б.С.Аманджолов, Ф.В.Доненко, Ю.И.Должикова, Н.В.Малахова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Цель. Исследование влияния метронидазола на биологическое действие доксорубина.

Материалы и методы. Исследования проведены на мышах линии СВА/Лас самцы и C57Bl/6 самки с привитой меланомой B16 и муцинозным раком яичников СаО-1. В работе использованы препараты метронидазол и доксорубин. Противоопухолевый эффект оценивали по объему опухоли и торможению роста опухоли.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что применяемый в онкологической практике метронидазол для лечения и профилактики инфекционных осложнений, а также в качестве радиосенсибилизатора способен усиливать противоопухолевое действие доксорубина, однако этот эффект сопровождается значительным повышением токсичности цитостатика. Эти эффекты нивелируются при увеличении интервала между инъекциями метронидазола и доксорубина до 4 ч.

Заключение. Усиление противоопухолевой активности доксорубина при воздействии метронидазола зависит от интервала между введениями метронидазола и цитостатика. При применении метронидазола у онкологических больных следует учитывать возможность усиления токсического действия цитостатиков при их одновременном воздействии. Пациентам, получающим химиотерапию, необходимо вводить противоопухолевые препараты не ранее чем через 4 ч после воздействия метронидазола.

Ключевые слова:

лучевая терапия, радиосенсибилизаторы, метронидазол, химиотерапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ягубов С.А., Аманджолов Б.С., Доненко Ф.В., Должикова Ю.И., Малахова Н.В. Влияние метронидазола на биологическое действие доксорубина. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 16-22. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-2

Для корреспонденции

Ягубов Сергей Аркадьевич, лаборант-исследователь ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: syagubov@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.06.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



INFLUENCE OF METRONIDAZOLE ON BIOLOGICAL ACTION OF DOXORUBICIN

S.A.Yagubov, B.S.Amandzholov, F.V.Donenko, Yu.I.Dolzhikova, N.V.Malakhova

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Purpose. Investigation of the effect of the Metronidazole on the biological effect of Doxorubicin.

Materials and methods. The studies were performed in the CBA/Lac males and C57Bl/6 females mice grafted with melanoma B16 and mucinous ovarian cancer CaO-1. Metronidazole and Doxorubicin were used in the work. The antitumor effect was assessed by tumor volume and inhibition of tumor growth.

Results. The data obtained indicate that Metronidazole used in oncologic practice for the treatment and prevention of infectious complications, and as a radiosensitizer, can enhance the antitumor effect of Doxorubicin, but this effect is accompanied by a significant increase of the cytostatic toxicity. These effects are leveled by increasing the interval between injections of Metronidazole and Doxorubicin up to 4 hours.

Conclusion. The enhancement of the antitumor activity of Doxorubicin under the influence of Metronidazole depends on the interval between the administration of these drugs. When Metronidazole is used in cancer patients, the possibility of enhancing the toxic effect of cytostatics should be considered when they are simultaneously exposed. Patients receiving chemotherapy should be administered antitumor drugs no earlier than 4 hours after exposure to Metronidazole.

Keywords:

radiotherapy, radiosensitizers, Metronidazole, chemotherapy

For citation

Yagubov S.A., Amandzholov B.S., Donenko F.V., Dolzhikova Yu.I., Malakhova N.V. Influence metronidazole on biological action of doxorubicin. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 16-22. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-2

For correspondence

Sergey A. Yagubov, laboratory researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 24 Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia
E-mail: syagubov@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 06.06.2017, accepted for publication 04.09.2017

Метронидазол (МТ) является противомикробным и противопаразитарным препаратом, а также используется как радиосенсибилизатор при проведении химиолучевой терапии онкологических больных [1–4]. В частности, для повышения эффективности лучевой терапии опухолей прямой кишки применяют МТ, а также сочетают этот вид лечения с химиотерапией [5]. Кроме того, МТ используют с целью профилактики инфекционных осложнений на фоне неoadъювантной и адъювантной химиотерапии [3–5]. В то же время опубликованы данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о способности МТ повышать токсичность цитостатических препаратов, очевидно, за счет изменения их фармакокинетики [6–9].

Учитывая вышесказанное, целью настоящей работы было изучение влияния различных временных промежутков между введениями МТ и цитостатика доксорубина (ДКС) на биологическое действие последнего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Мыши линии СВА/Лас самцы и С57В1/6 самки получены из питомника «Столбовая» (Московская область), вес 18–20 г, возраст 1,5 мес.

В работе использованы препараты МТ и ДКС фирмы «ЭБЕВЕ». ДКС вводили в дозах 5,0–20 мг/кг

массы тела животных внутривенно (в/б). МТ вводили однократно в дозе 1 г/кг массы тела животных (максимально переносимая 1,4 г/кг), в разные сроки (за 20 мин — 12 ч) до введения ДКС.

Перевиваемые опухоли. Меланома В16 и муцинозный рак яичников СаО-1 [10, 11] получены из банка опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. В опытах использовали 3-й пассаж опухоли *in vivo*. Трансплантацию взвеси опухолевых клеток выполняли из расчета 105 клеток/мышь в 0,1 мл питательной среды 199. Подсчет клеток проводили в камере Горяева.

В контрольной и опытных группах было по 10 животных. Противоопухолевый эффект оценивали по объему опухоли и торможению роста опухоли (ТРО). Опухоль измеряли в двух взаимно перпендикулярных положениях. Объем выражали в кубических миллиметрах и определяли по формуле: $V = a^2b$, где: a — меньший из линейных размеров опухоли, выраженный в миллиметрах; b — больший линейный размер опухоли, выраженный также в миллиметрах. ТРО рассчитывали по формуле: $TPO = V_{\text{ср. опыт}} - V_{\text{ср. контроль}}$, где $V_{\text{ср. опыт}}$ — средний объем опухоли в опытной группе; $V_{\text{ср. контроль}}$ — средний объем опухоли в контрольной группе. Токсический эффект оценивали по количеству лейкоцитов в периферической крови животных, а также по изменению массы тела и по гибели животных. Токсическое дей-

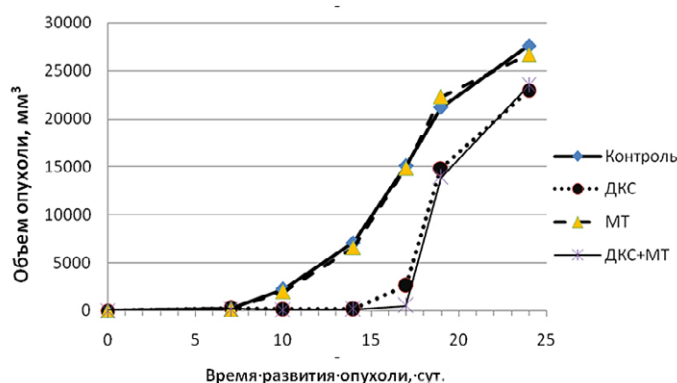


Рис. 1. Динамика роста карциномы яичников СаО-1 в контрольной группе при воздействии ДКС, МТ и их комбинации (введение ДКС через 20 мин после инъекции МТ).

Fig. 1. Dynamics of growth of ovarian carcinoma CaO-1 in the control group under the influence of doxorubicin, metronidazole and their combination (administration of doxorubicin 20 minutes after injection of metronidazole).

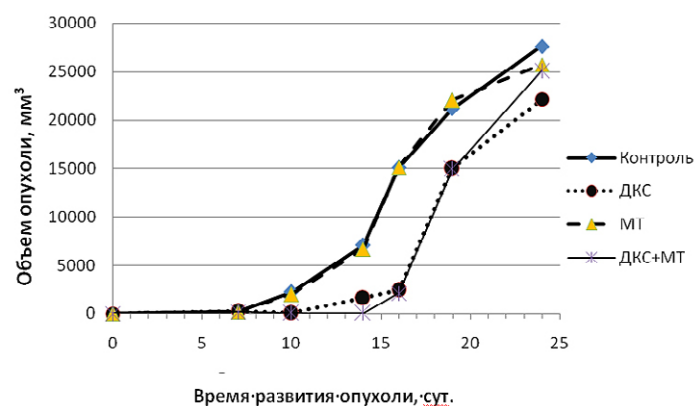


Рис. 2. Влияние МТ на противоопухолевое действие ДКС на примере динамики роста меланомы В16 (введение МТ за 2 ч до ДКС).

Fig. 2. The effect of MT on the antitumor effect of DX on the example of the dynamics of melanoma B16 growth (introduction of MT in 2 h of DAC).

ствие комбинации ДКС и МТ оценивали по продолжительности жизни животных, динамике массы тела и содержанию лейкоцитов в периферической крови. Гибель животных оценивали в течение 30 дней после введения препаратов. Подсчет лейкоцитов в цельной крови проводили в камере Горяева.

Статистическую обработку данных проводили с применением методов вариационной статистики с определением среднеарифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); использование t-критерия Стьюдента осуществляли после проверки на нормальность распределения данных медицинским тестом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение МТ в/б в дозе 1 г/кг массы тела животных на 7-е сутки после перевивки опухоли не оказывает достоверного влияния на рост опухоли. ДКС в дозе 8 мг/кг массы тела животных (в/б) на 7-е сут-

ки после перевивки опухоли вызывал практически полное ТРО с 10-х по 14-е сутки наблюдения. Введение ДКС через 20 мин после инъекции МТ в указанных выше дозах несколько увеличивало противоопухолевый эффект цитостатика. Хотя введение комбинации не приводило к полной регрессии опухолевого узла, но задержка выхода опухоли увеличилась до 5-х суток по сравнению с действием ДКС в монорежиме. Аналогичный эффект наблюдался при увеличении интервала между введениями МТ и противоопухолевого антибиотика до 12 ч.

Сходное влияние ДКС и его комбинация с МТ оказывали на рост меланомы В16. В частности, в контрольной серии отмечался экспоненциальный рост первичного узла начиная с 7-х суток после перевивки опухоли. Введение МТ в дозе 1 г/кг массы тела животных на 7-е сутки после перевивки опухоли не оказывало влияния на рост опухоли. ДКС в дозе 10 мг/кг массы тела животных на 7-е сутки после имплантации вызывал задержку выхода опухоли

Таблица 1. Влияние различных режимов введения модификатора МТ на токсичность ДКС.
Table 1. Influence of different modes of MT modifier on toxicity of DX.

ДКС, мг/кг	Интервал между введениями МТ и ДКС	Средняя продолжительность жизни павших животных, сут	% павших животных в группе
5,0	–	–	0
	20 мин	14,0 ± 0,1	10
	1 ч	–	0
	4 ч	–	0
10,0	–	14,0 ± 0,1	10
	20 мин	13,6 ± 0,5*	40
	1 ч	14,0 ± 0,2	10
	4 ч	14,0 ± 0,1	10
15,0	–	10,2 ± 0,2	70
	20 мин	5,9 ± 0,3*	100
	1 ч	7,6 ± 0,3	100
	4 ч	11,0 ± 0,6	80
20,0	–	4,6 ± 0,1	100
	20 мин	3,8 ± 0,1	100
	1 ч	4,1 ± 0,1	100
	4 ч	4,1 ± 0,1	100
–	МТ	–	0

* $p < 0,05$ между группами ДКС и МТ + ДКС.

на 10-е сутки по сравнению с контрольной группой. Введение МТ за 2 ч до ДКС приводило к пролонгированию задержки выхода опухоли до 16 сут.

При увеличении интервала между введениями МТ и ДКС до 12 ч отмечались эффекты, сходные с вышеописанными.

В таблице 1 представлены результаты экспериментов по изучению влияния интервала между введениями МТ и ДКС на гибель животных. ДКС не вызывал гибели мышей в дозе 5 мг/кг массы тела животных.

Однако введение модификатора МТ за 20 мин до инъекции противоопухолевого препарата приводило к гибели 10% животных. Если интервал между введениями МТ и ДКС увеличивали до 1 ч, то гибели животных не наблюдалось. Также не зарегистрировано летальных исходов при интервале между введениями МТ и ДКС, равном 4 ч. При повышении дозы ДКС до 10 мг/кг отмечена гибель 10% особей, в то время как введение МТ за 20 мин до цитостатика приводило к 40% летальности животных. При увеличении интервала между введениями МТ

и ДКС в дозе 10 мг/кг до 1–4 ч летальность составляла 10%. Токсическое действие МТ в сочетании с ДКС в дозе 15 мг/кг также зависело от интервала между введениями этих препаратов, при этом введение МТ за 20 мин и 1 ч до ДКС характеризовалось не только повышением летальности, но и уменьшением продолжительности жизни павших животных. Эффект усиления токсичности композиции нивелировался только при введении МТ за 4 ч до ДКС в дозе 15 мг/кг. В дозе 20 мг/кг ДКС вызывал 100% гибель животных, однако следует отметить, что в комбинации с МТ при введении за 20 мин до цитостатика отмечается достоверное уменьшение продолжительности жизни мышей.

Как следует из данных таблицы 2, в контрольной группе животных количество лейкоцитов в периферической крови на протяжении всего периода наблюдения колебалось от $9,6 \times 10^3$ кл/мкл до $11,2 \times 10^3$ кл/мкл. Введение МТ в дозе 1 г/кг массы тела животных вызывает снижение количества лейкоцитов периферической крови до $7,6 \times 10^3$ клеток/мкл на 4-е сутки после введения. В последую-

Таблица 2. Влияние ДКС и его комбинации с МТ на среднее количество лейкоцитов в периферической крови мышей ($\times 10^3$ /мкл)

Table 2. Effect of DX and its combination with MT on the average number of leukocytes in peripheral blood of mice ($\times 10^3$ /mcl)

Группы	Сутки					
	1	2	3	4	5	6
ДКС	10,7 $\pm$ 1,2	9,6 $\pm$ 1,2	7,5 $\pm$ 1,2	6,9 $\pm$ 1,1	6,8 $\pm$ 1,1	9,1 $\pm$ 1,1
МТ за 2 ч до ДКС	10,3 $\pm$ 1,3	9,1 $\pm$ 1,2	6,3 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 0,9*	4,1 $\pm$ 0,8*	5,6 $\pm$ 0,7*
МТ за 4 ч до ДКС	11,4 $\pm$ 1,2	9,1 $\pm$ 0,9	7,1 $\pm$ 0,8	6,4 $\pm$ 0,7	7,0 $\pm$ 0,9	8,9 $\pm$ 1,3
Контроль	10,8 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 1,0	9,6 $\pm$ 1,1	10,1 $\pm$ 0,9	11,1 $\pm$ 1,1	10,4 $\pm$ 1,1
МТ	11,3 $\pm$ 1,3	9,4 $\pm$ 1,1	8,5 $\pm$ 1,1	7,6 $\pm$ 1,2	9,7 $\pm$ 1,2	11,5 $\pm$ 1,2

* $p < 0,05$ между группами ДКС и МТ + ДКС.

Таблица 3. Влияние ДКС и его комбинации с МТ на среднюю массу тела мышей

Table 3. Effect of DX and its combination with MT on the average body weight of mice

Группы	Сутки					
	0	5	6	7	8	9
ДКС	22,7 $\pm$ 0,4	20,6 $\pm$ 0,3	20,5 $\pm$ 0,4	19,9 $\pm$ 0,5	18,8 $\pm$ 0,5	19,1 $\pm$ 0,6
МТ за 2 ч до ДКС	22,3 $\pm$ 0,6	20,1 $\pm$ 1,2	19,3 $\pm$ 0,5	18,5 $\pm$ 0,9*	17,1 $\pm$ 0,8*	16,6 $\pm$ 0,7*
МТ за 4 ч до ДКС	22,4 $\pm$ 0,6	21,1 $\pm$ 0,9	20,1 $\pm$ 0,8	20,4 $\pm$ 0,7	19,0 $\pm$ 0,9	19,9 $\pm$ 0,3
Контроль	21,5 $\pm$ 0,3	21,2 $\pm$ 0,4	21,6 $\pm$ 0,4	22,1 $\pm$ 0,5	22,1 $\pm$ 0,4	21,4 $\pm$ 0,4
МТ	21,3 $\pm$ 0,3	20,4 $\pm$ 0,4	20,5 $\pm$ 0,4	20,6 $\pm$ 0,4	20,7 $\pm$ 0,4	20,5 $\pm$ 0,4

* $p < 0,05$ между группами ДКС и МТ + ДКС.

шие дни наблюдалось восстановление количества лейкоцитов в периферической крови практически до исходных уровней. ДКС вызывал лейкопению с 3-х по 5-е сутки наблюдения. В группе животных, которые получили МТ за 2 ч до введения ДКС, также отмечается снижение количества лейкоцитов периферической крови до $3,5 \times 10^3$ клеток/мкл на 4-е сутки после введения противоопухолевого препарата. Это снижение было более продолжительным по сравнению с лейкопенией в группе животных, получавших ДКС в монорежиме. Однако если интервал между введениями МТ и ДКС увеличивали до 4 ч, то достоверные различия в количестве лейкоцитов периферической крови мышей, получивших ДКС и ДКС в сочетании с МТ, нивелировались.

В таблице 3 представлены результаты экспериментов по изучению влияния ДКС и МТ, а также их комбинации на среднюю массу тела мышей. В контрольной группе животных средняя масса тела практически не изменялась на протяжении всего периода наблюдения и составляла в среднем около 21,4 г. Введение МТ в дозе 1 г/кг массы тела животных вызывало снижение массы примерно на 5% (до 20,5 г). ДКС вызывал незначительное уменьшение массы тела животных с 5-х по 9-е сутки наблюдения. В группе животных, которые получали МТ за 2 ч до введения ДКС, на 9-е сутки наблюдения средняя масса тела животных достоверно уменьшалась по сравнению с контрольной серией и животными, получавшими ДКС. Однако если интервал между введениями МТ и ДКС увеличивали до 4 ч,

то достоверных различий в средней массе тела животных, получивших ДКС в монорежиме и спустя 4 ч после МТ, не было выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применяемый в онкологической практике МТ для лечения и профилактики инфекционных осложнений, а также в качестве радиосенсибилизатора способен усиливать противоопухолевое действие ДКС, однако этот эффект сопровождается значительным повышением токсичности цитостатика. Усиление противоопухолевой активности ДКС зависело от интервала между введениями МТ и цитостатика. При введении ДКС через 4 ч и более после инъекции МТ эффект синергизма действия препаратов нивелировался. Это явление, очевидно, связано с особенностями метаболизма МТ, в частности было установлено, что период полуэлиминации этого соединения у человека составляет 4–6 ч, у мышей эти процессы протекают в течение 2–3 ч [12, 13]. Учитывая применение МТ у онкологических больных в качестве радиопротектора, а также для лечения и профилактики инфекционных осложнений, следует иметь в виду возможность усиления токсического действия цитостатиков при одновременном воздействии с МТ. Поэтому пациентам, получающим химиотерапию, для предупреждения токсических эффектов необходимо вводить противоопухолевые препараты не ранее чем через 4 ч после воздействия МТ.

Список литературы

1. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. В кн.: Под редакцией А.В. Бойко, Л.И. Корытовой, Н.Д. Олтаржевской. Специальное издание медицинских книг. М., 2013, 194 с. ISBN 978–5–91894–022–8.
2. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015 64 (11): 1715–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2015–309900
3. Vilaichone RK, Prapitpaiboon H, Gamnarai P, Namtanee J, Wongcha-Um A, Chaithongrat S, Mahachai V. Seven-Day Bismuth-based Quadruple Therapy as an Initial Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in a High Metronidazole Resistant Area. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (14): 6089–92. <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez: PubMed&id=pmid:26320500&key=2015.16.14.6089>
4. Guo ZH, Yin Y, Wang C, Wang PF, Zhang XT, Wang ZC, Zhu HL. Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2015; 23 (18): 6148–56. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.075
5. Barsukov YA, Gordeyev SS, Tkachev SI, Fedyanin MY, Perevoshikov AG. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013; 15 (9): 1107–14. DOI: 10.1111/codi.12281
6. Keller PM, Weber MH. Rational Therapy of *Clostridium difficile* Infections. *Viszeralmedizin*. 2014; 30 (5): 304–9. DOI: 10.1159/000366302
7. Sotirović J, Šuljagić V, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, Erdoglija M, et al. Risk factors for surgical site infection in laryngeal cancer surgery. *Acta Clin Croat*. 2015; 54 (1): 57–64.
8. Page RL, Klem PM, Rogers C. Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39 (6): 1109–1113.
9. Cina SJ, Russell RA, Conradi SE. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *Am J Forensic Med. Pathol*. 1996; 17 (4): 343–346.
10. Ситдикова С.М., Киселевский М.В., Сельчук В.Ю., Аманджолов Б.С., Курбатова Е.А., Доненко Ф.В. Оценка эффектив-

ности иммунотерапии карциномы яичников мышей CaO-1 вакцинами на основе дендритных клеток. БЭБМ. 2009; 147 (2): 187–190.

11. Аманджолов Б.С., Доненко Ф.В., Лебедин Ю.С., Чуканов С.В., Топтыгин А.Ю., Мороз Л.Л., Манзюк Л.В. Взаимодействие естественных аутоантител против опухоль-ассоциированного антигена рака яичников человека с клетками рака яичников мышей CaO 1. БЭБМ. 1999; 127 (2): 227–229.

References

1. Napravlenaya dostavka lekarstvennykh preparatov pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh [Directed delivery of medicines in the treatment of cancer patients]. In: A. V. Boiko, L. I. Korytova, N. D. Oltarzhevskaya (eds.). Special edition of medical books Moscow, 2013, 194 p. ISBN 978–5-91894–022–8. (In Russian).
2. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015 64 (11): 1715–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2015–309900
3. Vilaichone RK, Prapitpaiboon H, Gamnarai P, Namtanee J, Wongcha-Um A, Chaithongrat S, Mahachai V. Seven-Day Bismuth-based Quadruple Therapy as an Initial Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in a High Metronidazole Resistant Area. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (14): 6089–92. <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez: PubMed&id=pmid:26320500&key=2015.16.14.6089>
4. Guo ZH, Yin Y, Wang C, Wang PF, Zhang XT, Wang ZC, Zhu HL. Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2015; 23 (18): 6148–56. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.075
5. Barsukov YA, Gordeyev SS, Tkachev SI, Fedyanin MY, Perevoshikov AG. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013; 15 (9): 1107–14. DOI: 10.1111/codi.12281
6. Keller PM, Weber MH. Rational Therapy of *Clostridium difficile* Infections. *Viszeralmedizin*. 2014; 30 (5): 304–9. DOI: 10.1159/000366302

12. Nilsson-Ehle I, Ursing B, Nilsson-Ehle P. Liquid Chromatographic Assay for Metronidazole and Tinidazole: Pharmacokinetic and Metabolic Studies in Human Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; 19 (5): 754–760.

13. Taylor JA Jr, Migliardi JR, Von Wittenau MS. Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1969; 9: 267–270.

7. Sotirović J, Šuljagić V, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, Erdoglija M, et al. Risk factors for surgical site infection in laryngeal cancer surgery. *Acta Clin Croat*. 2015; 54 (1): 57–64.

8. Page RL, Klem PM, Rogers C. Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39 (6): 1109–1113.

9. Cina SJ, Russell RA, Conradi SE. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *Am J Forensic Med. Pathol*. 1996; 17 (4): 343–346.

10. Sitdikova SM, Kiselevskii MV, Sel'chuk VYu, Amandzholov BS, Kurbatova EA, Donenko FV. Evaluation of immunotherapy efficiency in mouse CaO-1 ovarian carcinoma treated by vaccines based on dendritic cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 147 (2): 226–228. (In Russian).

11. Amandzholov BS, Donenko FV, Lebedin YuS, Chukanov SV, Topotygin AY, Moroz LL, Manzyuk LV. Vzaimodeistvie estestvennykh autoantitel protiv opukhol'-assotsirovannogo antigena raka yaichnikov cheloveka s kletkami raka yaichnikov myshei CaO 1. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1999; 127 (2): 227–229. (In Russian).

12. Nilsson-Ehle I, Ursing B, Nilsson-Ehle P. Liquid Chromatographic Assay for Metronidazole and Tinidazole: Pharmacokinetic and Metabolic Studies in Human Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; 19 (5): 754–760.

13. Taylor JA Jr, Migliardi JR, Von Wittenau MS. Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1969; 9: 267–270.

Информация об авторах:

Ягубов Сергей Аркадьевич, лаборант-исследователь ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Аманджолов Берик Садыкович, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Доненко Федор Витальевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Должикова Юлия Ивановна, младший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Малахова Наталья Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Information about authors:

Sergey A. Yagubov, laboratory researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
Berik S. Amandzholov, PhD, senior researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
Fedor V. Donenko, MD, leading researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
Yulia I. Dolzhikova, junior researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
Natalia V. Malakhova, PhD, senior researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation