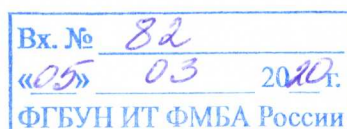


ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Башарина Вадима Александровича на диссертацию Костровой Таисии Александровны на тему «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

Актуальность темы диссертационного исследования. В настоящее время в токсикологии основные исследования направлены на изучение проблем острых отравлений, особенно веществами, обладающими нейротоксическим действием. Это связано с частотой отравлений этими соединениями, тяжестью состояния пациентов, частым развитием неблагоприятных исходов без оказания своевременной токсикологической помощи. Однако, дальнейшая судьба пациентов после их выписки из стационара остается часто без должного внимания. В данных отчетов токсикологических центров РФ отсутствуют сведения об отдаленных последствиях поражений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами. С другой стороны, в отчетах по распространенности неврологических заболеваний также отсутствуют данные о возможной причинно-следственной связи тех или иных нозологических форм с предшествующими тяжелыми интоксикациями. Между тем, описанные отдаленные последствия поражения нервной системы после перенесенных отравлений разнообразны и характеризуются различной симптоматикой в зависимости от чувствительности определенных отделов нервной системы к воздействию конкретного нейротоксического яда, тяжести перенесенной интоксикации, индивидуальной чувствительности пострадавшего к воздействию токсиканта, наличия других сопутствующих заболеваний и травм.

Таким образом, в настоящее время проблема изучения патогенеза и проявлений отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами является актуальной.



Известно, что одним из лидирующих механизмов, лежащих в основе типовых патологических процессов, определяющих тяжесть клинического течения при острых отравлениях является формирование «окислительного стресса», к которому приводит метаболизм токсикантов монооксигеназами, развитие гипоксии, повреждение системы антиоксидантной защиты клеток. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению баланса про- и антиоксидантных систем, изменения в основном изучались при острых отравлениях, в том числе и нейротоксикантами. Однозначного ответа о роли инициации образования активных форм кислорода и процессов перекисного окисления липидов в развитие отдаленных последствий на сегодняшний момент не существует. Данная работа позволяет расширить наши представления о вкладе процессов свободнорадикального окисления в формирование отдаленных повреждений при отравлениях нейротоксикантами из группы карбаматов и барбитуратов.

Развитие лабораторной базы позволяет проводить поиск новых маркеров повреждения тканей. Так, сегодня определен перечень специфических пептидных маркеров, которые изменяются и могут быть использованы в диагностике повреждений нервной системы. Следует отметить, что изменения этих показателей в первую очередь исследуются при острых состояниях, сопровождающихся повреждением нервной системы – травмы, нарушения кровообращения, острые отравления. В тоже время особенности их изменений как маркеров отдаленных последствий требуют отдельных изысканий.

В конечном итоге повреждения нервной системы, несмотря на ее пластичность, как правило, реализуются в различных когнитивных, поведенческих и психопатологических изменениях. В эксперименте именно изменение поведенческих и когнитивных функций могут служить интегральными показателями повреждений ЦНС в отдаленном периоде отравлений нейротоксикантами.

Поставленная соискателем цель по изучению роли биохимических показателей в патогенезе отдаленных последствий острых отравлений

тиопенталом натрия и фенилкарбаматом делает эту диссертационную работу научно- и практически востребованной и своевременной.

Научная новизна работы и теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что автором впервые проведено комплексное исследование отдаленных последствий острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом. Это два соединения, относящиеся к разным химическим группа – производные барбитуровой и карбаминовой кислот, обладающие различными проявлениями интоксикации (депримирующий и судорожный агент) в отдаленный период имели сходные изменения биохимических показателей, поведенческих и когнитивных функций. Так, через 1-3 месяца после интоксикации было установлено нарушение прооксидантного и антиоксидантного баланса, заключающееся в достоверном снижении концентрации восстановленного глутатиона, активности ферментов (супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы) и интенсификации процессов перекисного окисления липидов (достоверное увеличение концентрации диеновых конъюгат).

Автором показано достоверное увеличение активности ферментов энергетического обмена (креатинкиназы и лактатдегидрогеназы) в тканях головного мозга как механизма адаптации на действие нейротоксикантов. Установлено нарушение баланса нейротрофических факторов головного мозга, сопровождающееся нарушением двигательных, поведенческих и когнитивных функций у лабораторных животных в отдаленном периоде острого отравления нейротоксикантами.

Таисией Александровной показана эффективность применения синтезированных соединений, обладающих антиоксидантными и нейропротекторными свойствами (цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты, сукциноильного производного мелатонина и белка теплового шока 70) для коррекции нарушений в системе глутатиона и активации перекисного окисления липидов, нарушение баланса нейротрофических факторов в отдаленный период острой интоксикации нейротоксикантами. Их применение

сопровождалось нормализацией двигательной и исследовательской активности животных, улучшению кратковременной и долговременной памяти через 1 и 3 месяца после острого отравления нейротоксикантами.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации в целом не вызывают сомнений. Научные положения, выносимые на защиту, выводы диссертационной работы достаточно обоснованы, отражают актуальность и существо проблемы, изложенной в материалах диссертации, характеризуются достоверностью и новизной.

Исследование выполнено на анализе обширного экспериментального материала. Работа тщательно спланирована, проведена с использованием современных биохимических и токсикологических методов. Обоснованность научных положений подтверждается подробной интерпретацией полученных результатов. Полученный материал подтвержден современными методами математической статистики, что является важным условием обеспечения достоверности диссертационного исследования.

Материалы диссертации доложены и широко обсуждены на научных и научно-практических конференциях и съездах международного и российского уровня.

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе по профилю специальности «токсикология».

Работа Костровой Т.А. имеет важное практическое значение, так как полученные результаты расширяют представления об основных патогенетических механизмах отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами. Такими как: нарушение гомеостаза антиоксидантной системы и активация перекисного окисления липидов, дисбаланс нейротрофических факторов, а также их проявлениях – угнетении поведенческих и когнитивных функций. Выявленные информативные

биохимические показатели крови (концентрация восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов, концентрация малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, концентрация нейротрофических факторов NSE и MBP) могут использоваться для скрининга эффективных фармакологических средств профилактики и лечения поражений ЦНС в отдаленном периоде острых отравлений веществами нейротоксического действия.

Судя по составленному обзору литературы, объему проведенных исследований, их статистической обработке не вызывает сомнения личный вклад автора в выполнение данного диссертационного исследования.

Результаты экспериментального исследования были внедрены в учебный процесс Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по вопросам токсикологической характеристике нейротоксикантов из группы производных карбаминовой и барбитуровой кислот, а также в лекционных материалах для адъюнктов (аспирантов) по вопросам фундаментальной медицины.

Диссертационная работа Таисии Александровны Костровой представлена в традиционной форме и изложена на 188 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 169 отечественных и 114 зарубежных источников. В тоже время он мог быть оптимизирован автором за счет большего включения публикаций последних лет по теме исследования. Материал достаточно иллюстрирован 34 таблицами. Следует отметить, что в таблицах материал не дублирован, хорошо воспринимается.

Во введении представлена актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая

значимость работы, приведены основные положения, выносимые на защиту, подробно охарактеризована апробация результатов исследования.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, в котором рассмотрены физико-химические свойства и механизмы действия нейротоксикантов, использованных для моделирования последствий комы (тиопентал натрия) и судорожного синдрома (фенилкарбамат). Рассмотрены возможные отдалённые последствия острых отравлений указанными нейротоксикантами, а также вопросы их фармакологической коррекции. В целом в обзоре можно было бы уделить большее внимание вопросам роли процессов перекисного окисления липидов в формировании отдаленных повреждений ЦНС. В главе 1.6. описаны общие подходы к профилактике и лечению отравлений нейротоксикантами, хотя значительно большее внимание можно было бы уделить обоснованию выбора препаратов, которые использованы автором в диссертации

Во второй главе описаны методы исследования, включающие моделирование отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами, определение биохимических показателей и постановку поведенческих и когнитивных тестов, оценку эффективности препаратов фармакологической коррекции, статистическую обработку полученных данных. Следует отметить, что во введении характеристика препаратов, выбранных для исследования не представлена. Однако, в главе материалы и методы вместо характеристики препаратов представлен краткий обзор литературы по этим соединениям.

В третьей и четвертой главах изложены результаты собственных исследований и их обсуждение. Автор логично представил результаты в этих главах. Третья глава посвящена комплексному изучению изменений биохимических и поведенческих показателей в отдаленном периоде после острых отравлений нейротоксикантами. Проведенное экспериментальное исследование позволило установить, что после тяжелого однократного отравления нейротоксикантами в отдаленном периоде происходит изменение

показателей системы глутатиона, интенсивности перекисного окисления липидов, активности ферментов энергетического обмена и нарушение высших интегративных функций ЦНС.

В четвертой главе представлены результаты фармакологической коррекции выявленных биохимических и поведенческих показателей в отдаленном периоде острых отравлений нейротоксикантами. В качестве препаратов для фармакологической коррекции и лечения выбраны цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты, производное мелатонина и белок теплового шока БТШ 70.

В заключении автор, с учетом данных литературы, обобщает результаты своих исследований. Работа завершается 7 выводами, которые вытекают из содержания работы, соответствуют цели и задачам исследования и имеют важное научное и практическое значение. Автором предложены практические рекомендации по использованию результатов диссертационной работы, хотя эти предложения можно было более конкретизировать исходя из полученных данных. Особенно это касается первой научно-практической рекомендации.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации. В нем содержатся сведения об актуальности изучаемой проблемы, научной новизне и практической значимости работы, материале и методах исследования, основных результатах с их обсуждением, а также выводы, практические рекомендации и список работ автора по теме диссертационного исследования.

Большая и интересная в теоретическом и практическом плане научная работа, каковой, несомненно, является диссертация Костровой Т.А., вызывает, тем не менее, некоторые вопросы, которые требуют дополнительного разъяснения:

1. Почему в исследовании были выбраны сроки 1 и 3 месяца после введения токсикантов? Эти сроки каким-то образом могут быть экстраполированы на изменения, возникающие у человека в поздние сроки после перенесенной интоксикации?

2. Чем объяснить, что нарушения двигательной активности при действии фенилкарбаматом нарастали через 3 месяца, в то время как специфические маркеры нейротоксичности в эти сроки не отличались от контроля?

3. Какой из препаратов, использованных в вашей работе, наиболее эффективен для коррекции отдаленных последствий и требует дальнейшего изучения?

4. Уточните какие показатели, в частности системы глутатиона, целесообразно использовать как перспективные в лабораторной диагностике поражений центральной нервной системы в отдаленном периоде после острых тяжелых отравлений нейротоксикантами? Будут ли эти показатели, полученные для крови, отражать процессы в нервной системе, учитывая, что система глутатиона в различных тканях имеет свои особенности?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и ни в коей мере не снижают общей положительной оценки диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Костровой Таисии Александровны «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержание которой может быть определено как решение актуальной задачи по профилактике отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами.

По объему проведенных исследований, актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, выводам и практическим рекомендациям диссертация Костровой Таисии Александровны полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ

№ 842 от 24.09.13 г., предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.04 – токсикология.

Начальник кафедры

военной токсикологии и медицинской защиты

Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова –

Главный токсиколог-радиолог МО РФ

доктор медицинских наук, профессор

В.А. Башарин

«28» февраля 2020 г.

Подпись Башарина Вадима Александровича заверяю

Начальник отдела кадров



Д.Е. Гусев

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж

Тел/факс: +7 (812) 292-34-94, e-mail: vtmz@vmeda.org