



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022

тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iemspb.ru; https://iemspb.ru

ОКПО 01897179 ОГРН 1037828000198 ИНН/КПП 7813045787/781301001

№ _____
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

и.о. директора, д.м.н., проф.

О.Н.Эргашев

2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Вакуненко Ольги Александровны на тему «Экспериментальное обоснование выбора средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Актуальность темы исследования

Лечение злокачественных новообразований с применением цитостатической и (или) лучевой терапии сопровождается проявлением гематологической и негематологической токсичности. К труднокурабельным и потенциально летальным осложнениям вышеуказанной терапии относятся проявления гастроэнтеротоксичности гамма-излучения и цитостатиков: желудочно-кишечный стаз, дисфункция энтерогематического барьера с формированием острой кишечной эндотоксемии. Например, данные проявления развиваются при фебрильной нейтропении. Поиск и эффективное применение

Вх. № 3

«22» января 2026 г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

Диссертационный совет

средств профилактики и лечения гастроэнтеротоксичности на фоне химио- и (или) лучевой терапии находится на острие научного поиска.

Гастростаз после облучения или введения цитостатиков известен более полувека, однако он не изучен на экспериментальных моделях миелоабляционной цитостатической терапии. В последние годы наблюдается рост интереса к нарушениям кишечной проницаемости, однако преобладает их освещение как факторов патогенеза хронических заболеваний. Роль нарушений проницаемости энтерогематического барьера как потенциально летального осложнения миелоабляционной терапии изучена недостаточно, подходы к их профилактике не разработаны.

Таким образом, выбранная диссертантом тема научного исследования, посвященное изучению средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов цитостатиков и (или) ионизирующего излучения, является востребованным, своевременным и крайне актуальным.

Научная новизна исследования

Диссертационное исследование О.А. Вакунковой базируется на расширении существующие представлений о патогенезе гастроэнтеротоксичности, возникающей на фоне цитостатической и (или) лучевой терапии, а также раскрывает новые свойства лекарственных препаратов по её профилактике.

В рамках диссертационного исследования разработаны экспериментальные модели, позволившие оценить влияние лекарственных препаратов на проявления гастроэнтеротоксичности, осложняющие миелоабляцию. Определены параметры фармакологического и лучевого воздействия при экспериментальном моделировании миелоабляции. Установлена зависимость между дозой воздействия и такими показателями как потеря массы тела, летальность и среднее время гибели подопытных животных. Рассчитаны значения LD_{99/30}, выявлены супралетальные дозы циклофосфамида и рентгеновского облучения, воспроизводящие миелоабляцию, но при этом обеспечивающие наблюдение за животными в течение 3 суток (что соответствует продолжительности миелоабляцион-

ного кондиционирования). Обоснован выбор диагностических маркёров, пригодных для скрининга энтеропротекторов: показателей «относительная масса химуса» и «экскреция индикана с мочой».

Предложен алгоритм поиска медикаментозных средств профилактики энтеротоксичности, предусматривающий скрининг энтеропротекторов с использованием упомянутых маркёров энтеротоксичности и последующую детальную оценку влияния перспективных препаратов на выраженность острого кишечного мукозита, проницаемость энтерогематического барьера и функциональное состояние организма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые показано, что пероральное применение гидрокарбоната натрия является перспективным методом экстренной профилактики гастростаза при химиотерапии циклофосфамидом. Сформулированы практические рекомендации для апробации предлагаемого метода профилактики в клинике. Установлено, что цистамина дигидрохлорид, вводимый внутривенно, перспективен для апробации на крупных животных в качестве селективного средства экстренной профилактики гастростаза при лучевой миелоабляции. Доказано, что экспериментальная профилактика гастростаза и гипериндиканурии применением гидрокарбоната натрия обеспечивает улучшение функционального состояния организма по критериям выживаемости, привесов, состояния газообмена животных. Использование этих критериев, не требующих сложного оборудования, позволяет сузить круг потенциальных энтеропротекторов для их последующих доклинических исследований. Разработанные методы скрининга на их основе снижают трудоёмкость поиска эффективных энтеропротекторов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных данных подтверждается репрезентативным объемом выборки, адекватным выбором модели, методов исследования, корректностью статистического анализа. Для получения результатов исследования применены токсикологические, радиобиологические,

физиологические, химические, биохимические, гематологические, гистологические методы исследования. Разработанный план эксперимента обеспечивает последовательное решение поставленных задач. Все этапы работы и полученные данные логически связаны с целью исследования. Достоверность выводов, заключения и предложенных рекомендаций находит полное подтверждение в результатах работы. Положения, выносимые на защиту, представляют собой систематизированное обобщение сформулированных автором выводов. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 7 статей в отечественных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 переводные статьи и 1 статья в сборнике научной конференции. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России и в учебный процесс кафедры военной токсикологии и медицинской защиты федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания в ходе прикладной научно-исследовательской работы ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Структура, содержание и оформление диссертации

Диссертационное исследование изложено на 181 странице машинописного текста, и состоит из введения и глав: «Анализ состояния проблемы», «Материалы и методы исследования», «Разработка экспериментальных моделей и методов скрининга», четырёх глав, содержащих результаты собственных экспериментальных исследований, одной главы, посвящённой их обсуждению, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстрирована 8 таблицами и 54 рисунками. Список литературы представлен 223 источниками, из них 66 отечественных и 157 иностранных.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы и анализ степени ее изученности, а также определена цель и конкретные задачи исследования. Представлены элементы научной новизны, раскрыта теоретическая и прикладная ценность работы, описаны общая методология и частные методы. Сформулированы положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации полученных результатов, аргументирована их достоверность и охарактеризован личный вклад автора. Завершает введение описание структуры и объема диссертационного исследования, а также соответствие паспорту научной специальности 3.3.4. Токсикология.

Первая глава диссертации посвящена анализу состояния проблемы гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий. Представлены описания критических тканевых систем при миелоабляции и их смены в зависимости от дозы воздействия. Дано описание структуры и функций нормального энтерогематического барьера. Обоснован выбор критериев оценки гастроэнтеротоксичности, в число которых входят энтероцитопения, острая дисфункция энтерогематического барьера, нарушение пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта и острая кишечная эндотоксемия. Определена возможность использования существующих методов оценки гастроэнтеротоксичности в условиях исследования. Рассмотрены критерии скрининговой и детальной оценки влияния эффективности потенциальных энтеропротекторов в условиях их профилактического применения. Заканчивается глава постановкой задач диссертационного исследования.

Во второй главе представлены иллюстрированные рисунками материалы и методы исследования. Для верификации панцитопенического и миелоабляционного эффектов использованы гематологические методы, прослежены изменения массы и клеточности кроветворных органов. Кишечную эндотоксемию оценивали биохимическими методами, а с помощью количественного колориметрического метода в собственной модификации определяли индикан в моче. Состояние энтерогематического барьера оценивали по результатам гистологического изучения тонкой кишки, определения в её

ткани биохимических маркёров энтероцитов, а также путём выполнения лактулозо-маннитолового теста в собственной модификации с детектированием маркёров кишечной проницаемости, лактулозы и маннитола, на ультраэффективном жидкостном хроматографе Acquity UPLC с масс-спектрометрическим детектором Xevo TQD, Waters (США). Для оценки функционального состояния организма использовали показатели выживаемости, газообмена животных в аппарате Миropольского, динамику массы их тела, спонтанную двигательную активность в клетке активности Ugo Basile. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью современных методов исследования.

Третья глава посвящена разработке экспериментальных моделей, методов скрининга и доклинического исследования влияния энтеропротекторов.

Экспериментально обоснованы дозы миелоабляционных агентов, моделирующие на крысах миелоабляционное кондиционирование. Для циклофосфида она составила 390 мг/кг при внутривенном введении, а для общего однократного рентгеновского облучения — 9,64 Гр. Показано, что выбранные дозы обеспечивают гипоплазию кроветворных органов, падение содержания в периферической крови лейкоцитов и ретикулоцитов в течение первых трёх суток после воздействия, и, вместе с тем, ведут к нежелательным побочным эффектам: некротическим и воспалительным изменениям в эпителии всех отделов тонкой кишки.

Предложенные в качестве экспресс-методов определение относительной массы желудочного химуса и суточной экскреции индикана в моче отличаются достаточной чувствительностью, информативностью и простотой. В работе использована модификация методики определения индикана в моче. Для доклинического исследования влияния отобранных энтеропротекторов на проницаемость ЭГБ использована процедура выполнения лактулозо-маннитолового теста, разработанная в рамках данной работы; она включает в себя интрадуоденальное введение лабораторным животным смеси растворов лактулозы и маннитола с количественным определением этих углеводов в

портальной крови. Определены оптимальные сроки профилактического внутрижелудочного введения потенциальных энтеропротекторов крысам. Они составляют 30 мин – для защиты слизистой оболочки желудка и 4 часа для защиты всех отделов тонкой кишки.

Четвёртая глава посвящена влиянию потенциальных энтеропротекторов на изменения пропульсивной функции желудка и тонкой кишки. Для экстренной профилактики соответствующих нарушений применяли три схемы введения гидрокарбоната натрия и двукратное введение соляной кислоты. Установлено, что двукратное внутрижелудочное введение 4 % раствора гидрокарбоната натрия или 0,3 % раствора соляной кислоты в объёме 15 мл/кг, эффективно при внутривенном введении циклофосфида. Цистамина дигидрохлорид в дозе 120 мг/кг проявлял профилактическое действие при введении в желудок за 30 мин до облучения. Представлены данные по применению сока подорожника и фитобальзама «Чёрный орех» на пропульсивную функцию желудка и тонкой кишки при облучении.

В пятой главе оценивали влияние потенциальных энтеропротекторов на проявления острой кишечной эндотоксемии с помощью экспресс метода экскреции индикана с мочой, определения эндотоксина и мочевины в крови из воротной вены. Представленные результаты показывают, что по критерию влияния на проявления острой кишечной эндотоксемии эффективен гидрокарбонат натрия за 30 мин до и сразу после внутривенного введения циклофосфида, а при облучении – цистамина дигидрохлорид в дозе 120 мг/кг за 30 мин до воздействия.

В шестой главе представлены результаты морфометрической оценки влияния потенциальных энтеропротекторов на состояние слизистой оболочки желудка и тонкой кишки. Показано, что характерные для миелоабляции изменения в тонкой кишке полнокровие, воспаление, атрофия, а также сокращение средней длины кишечных ворсинок и уменьшение их числа на кольцевом срезе органа, отсутствовали в группе животных, получавших двукратно гидрокарбонат натрия. Введение энтеропротекторов благоприятно

влияло и на биохимические показатели энтероцитопении: содержание в ткани кишки маркёров энтероцитов – щелочной фосфатазы и холинэстеразы.

Седьмая глава посвящена влиянию энтеропротекторов на функциональное состояние организма после миелоабляционных воздействий. Оценены показатели динамики выживаемости и массы тела, интенсивности газообмена и внешнего дыхания в покое, спонтанной двигательной активности животных. Показано, что гидрокарбонат натрия проявлял энтеропротективное действие, увеличивая среднюю продолжительность жизни, отсрочивая начало потери массы тела, предупреждая угнетение газообмена и поведенческие нарушения.

В восьмой главе обсуждаются полученные результаты. Представлена характеристика гастроэнтеротоксичности миелоабляционных агентов, анализ результатов фармакологической профилактики обусловленного миелоабляционными воздействиями нарушения пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта, острой кишечной эндотоксемии, острого тонкокишечного мукозита и оценка влияния на функциональное состояние организма.

В заключении автором изложены итоги работы и перспективы дальнейшей разработки темы.

Сформулированные автором 7 выводов и представленные практические рекомендации основываются на полученных результатах исследования и соответствуют поставленной цели, задачам и положениям, выносимым на защиту.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат диссертации Вакуненко О. А. «Экспериментальное обоснование выбора средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий» изложен на 26 страницах, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11 — 2011 отражает основные положения и результаты диссертационного исследования.

Замечания и вопросы по диссертационной работе. Принципиальных

замечаний и вопросов при обсуждении диссертации на заседании отдела и в процессе подготовки отзыва ведущей организации не возникло. Однако имеются три вопроса, исключительно в рамках научной дискуссии:

1. С учетом эффективности цистамина дигидрохлорида и гидрокарбоната натрия в лечении гастростаза будет ли, на Ваш взгляд, эффективным применение лекарственных препаратов, подавляющих секреторную функцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта: ингибиторов протонной помпы и конкурентных блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов?

2. Для профилактики постцитостатических мукозитов в клинической практике применяют ингибиторы ксантиноксидазы, в частности, аллопуринол, при этом механизм протективного действия данного препарата не изучен. Как Вы оцениваете перспективы использования препаратов данной группы в профилактике гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий?

3. Как Вы оцениваете иммунодепрессию мукозального отдела иммунной системы, расположенной в ЖКТ, в патогенезе гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий?

Заключение

Диссертационная работа Вакуненко Ольги Александровны на тему «Экспериментальное обоснование выбора средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой, автором решена актуальная задача, имеющая существенное значение для снижения трудоёмкости поиска средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий. По актуальности, новизне полученных результатов, объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.4. Токсикология.

Отзыв обсужден на заседании совместного заседания Физиологического отдела имени академика И.П.Павлова ФГБНУ «ИЭМ» и отдела молекулярной биологии, генетики и фундаментальной медицины ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 8 от 24 декабря 2025 г.)

Главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», доктор медицинских наук (специальность 3.3.4. Токсикология), профессор, академик РАН

24.12.2025

Подпись

Г.А. Софронов

Заведующий физиологическим отделом имени академика И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», доктор медицинских наук (специальность 14.03.03 Патологическая физиология и 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология), доцент

24.12.2025

Подпись

Р. И. Глушаков

Подписи доктора мед. наук, профессора, академика РАН Генриха Александровича Софронова и доктора мед. наук, доцента Руслана Ивановича Глушакова

заверяю

Ученый секретарь, к.м.н., доц

Е.М. Углева



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». 197022, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12; тел. : 8 (812) 234-68-68 ; e-mail: iem@iemspb.ru; web-сайт: iemspb.ru