

Экз № 1

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора

ФГУП «ГосНИИПП»

по научной работе

кандидат военных наук

К.В.Миночкин



Вх. № <u>8</u>
« <u>12</u> » <u>февраля</u> 20 <u>26</u> г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

ОТЗЫВ

об автореферате диссертации Вакуненко Ольги Александровны на тему «Экспериментальное обоснование выбора средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология

Актуальность диссертационного исследования Вакуненко Ольги Александровны не вызывает сомнений и обусловлена следующими ключевыми положениями:

1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и предшествующее этому общее облучение пациентов и (или) введение им цитостатических лекарственных средств в миелоабляционных дозах – один из самых эффективных методов лечения ряда системных заболеваний, в числе которых онкологические заболевания, занимающие лидирующие позиции в структуре смертности населения по данным ВОЗ. К потенциально летальным осложнениям такого лечения относятся проявления гастроэнтеротоксичности с формированием острой кишечной эндотоксемии.
2. Миелоабляция возможна при общем γ -облучении в следствии ядерного взрыва, аварийного выброса радионуклидов и действия ипритов, что также может приводить к гастроэнтеротоксическим эффектам.
3. В современных протоколах миелоабляционной терапии недостаточно представлены средства предотвращения гастроэнтеротоксичности, что определяет актуальность рецензируемого исследования. Гастростаз после облучения или введения цитостатиков не изучен на экспериментальных

моделях миелоабляционной цитостатической терапии. Роль нарушений проницаемости энтерогематического барьера как потенциально летального осложнения миелоабляционной терапии изучена недостаточно, подходы к их профилактике не разработаны.

Научная новизна работы обусловлена тем, что автором в ходе диссертационного исследования разработаны новые экспериментальные модели, позволяющие оценить влияние лекарственных препаратов на проявления гастроэнтеротоксичности, осложняющие миелоабляцию. В результате определены параметры фармакологического и лучевого воздействия при экспериментальном моделировании миелоабляции. Изучена зависимость между дозой воздействия и следующими показателями: потеря массы тела, летальность, среднее время гибели животных. Рассчитаны значения $LD_{99/30}$, определены супралетальные дозы циклофосфида и рентгеновского излучения, воспроизводящие миелоабляцию, которые обеспечивают выживаемость животных в течение 3 суток. Обоснован выбор показателей для скрининга энтеропротекторов: относительная масса желудочного химуса и суточная экскреция индикана с мочой. С помощью этих критериев экспресс-оценки снижается трудоёмкость поиска средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов. Так же, предложен трёхэтапный план исследований по выбору медикаментозных средств профилактики энтеротоксичности, предусматривающий анализ литературных данных, скрининг энтеропротекторов с использованием маркёров энтеротоксичности и последующую оценку влияния перспективных препаратов на выраженность острого кишечного мукозита, проницаемость энтерогематического барьера и функциональное состояние организма.

В результатах исследования впервые отражено, что пероральное применение гидрокарбоната натрия является перспективным методом экстренной профилактики гастростаза при химиотерапии циклофосфамидом и обеспечивает улучшение функционального состояния организма по критериям выживаемости, массы тела, состояния газообмена животных. Важным значимым результатом для науки и практики является то, что цистамина дигидрохлорид, вводимый внутривентрикулярно, перспективен для апробации на крупных животных в качестве селективного средства экстренной профилактики гастростаза при лучевой миелоабляции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, а также достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки, продуманным дизайном исследования, достаточным количеством современных и информативных методов исследования, корректностью статистического анализа.

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.

Автореферат выполнен на высоком научно-методическом уровне в классическом стиле: изложен на 26 страницах, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11–2011, хорошо иллюстрирован (содержит 13 рисунков), отражает основные положения и результаты диссертационного исследования. Сформулированные автором выводы и представленные практические рекомендации основываются на полученных результатах исследования и соответствуют поставленной цели, задачам и положениям, выносимым на защиту. Текст автореферата позволяет сформировать у читателя представление о диссертационной работе.

Замечания и вопросы по диссертационной работе:

При рассмотрении материалов, представленных в автореферате, в качестве обсуждения представляется целесообразным ответить на вопрос: «Каков механизм реализации энтеропротективного действия 4% раствора гидрокарбоната натрия при интоксикации экспериментальных животных циклофосфамидом?»

Заключение

На основании текста автореферата диссертационного исследования Вакуненко Ольги Александровны на тему «Экспериментальное обоснование выбора средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий», можно сделать вывод о том, что данная научно-квалификационная работа является завершённой, самостоятельно выполненной, в которой, на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача, имеющая существенное значение для снижения трудоёмкости поиска средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий. Таким образом, изложенные в автореферате материалы соответствуют 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 О.А. Вакуненко заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Начальник лаборатории, доктор медицинских наук, доцент
(3.3.7 Авиационная, космическая и морская медицина,
5.3.2 Психофизиология)

« 5 » февраля 2026 г



А.В.Носов

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский институт
прикладных проблем» (ФГУП «ГосНИИПП»)
191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 29;
телефон 8-812-274-31-56,
адрес электронной почты 43nil@gosniipp.ru