

Отзыв

**на автореферат 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**

Побочные эффекты, развивающиеся при применении средств миелосупрессии, могут стать одной из причин неблагоприятных исходов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Поэтому способы защиты эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от развития мукозита и его последствий при применении средств и методов миелосупрессии являются актуальной научной проблемой. В связи с этим, оценка эффективности медикаментозных средств, снижающих степень повреждения слизистых оболочек ЖКТ, безусловно, является важной задачей, связанной с разработкой методов защиты организма от повреждений, наблюдаемых при химиотерапевтических и лучевых повреждениях ЖКТ.

В связи с вышеизложенным, можно говорить об актуальности выполненного автором диссертационного исследования по обоснованию выбора средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий. В ходе исследования диссертантом решены задачи по обоснованию направлений поиска средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов, разработаны экспериментальные модели миелоабляционных воздействий, пригодные для скрининга средств профилактики токсических эффектов, связанных с повреждением слизистых оболочек ЖКТ, разработаны и применены в исследовании методы скрининга средств профилактики. На основании полученных данных обоснованы потенциальные средства профилактики токсических эффектов миелоабляционных воздействий, выполнена оценка влияния исследованных средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов на выраженность желудочно-кишечного стаза (ЖКС), энтероцитопении и острой кишечной эндотоксемии. Кроме того, выполнена оценка влияния исследованных медикаментозных средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов на функциональное состояние организма в сроки, соответствующие периоду подготовки реципиентов к пересадке стволовых кроветворных клеток. Предложены практические рекомендации по апробации средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий.

При разработке экспериментальных моделей получены токсикометрические характеристики летальности для двух вариантов миелосупрессии – на основе химиотерапевтического эффекта циклофосфила (ЦФ) или лучевого воздействия при «общем равномерном облучении» в передвижной рентгеновской установке (ЗАО «ЭЛТЕХ-Мед»). Это позволило автору диссертационной работы показать, что у крыс при моделировании миелоабляционных воздействий наблюдаются ЖКС, повреждения слизистой оболочки тонкой кишки и формируется острая кишечная эндотоксемия. Профилактика таких эффектов в ЖКТ является необходимым условием предупреждения летальности, снижения угнетения газообмена и спонтанной двигательной активности животных в сроки, соответствующие подготовке реципиентов к трансплантации стволовых кроветворных клеток.

Методы скрининга, основанные на оценке выраженности гастростаза и индиканурии были выбраны О.А. Вакуненко в качестве критериев отбора потенциальных средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов. Показана перспективность применения в качестве средств защиты слизистых оболочек ЖКТ растворов гидрокарбоната натрия при воздействии ЦФ и цистамина дигидрохлорида при лучевом воздействии.

Диссертантом сформулированы положения, выносимые на защиту, обоснованные на основании результатов выполненного экспериментального исследования. Показана перспективность использования разработанных экспериментальных моделей для скрининга средств профилактики поражений ЖКТ и эффективности применения гидрокарбоната натрия и цистамина дигидрохлорида для защиты ЖКТ при миелоабляционных воздействиях на крысах.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к авторефератам. Материал изложен последовательно и ясно. Четко обозначена цель исследования, задачи, научная новизна и положения, выносимые на защиту. Выводы соответствуют полученным результатам, логичны и обоснованы.

При прочтении автореферата возникли отдельные замечания, комментарии к которым хотелось бы получить от автора работы.

1. В подразделе «Научная новизна работы» утверждается, что суточная экскреция **«индикана с мочой ... характеризует поток эндогенного**

токсиканта бактериального происхождения, индола, из желудочно-кишечного химуса в портальную кровь...». Это терминологически некорректно.

Во-первых, «животный индикан» – это условное название суммы конъюгатов индоксила (сульфата, глюкуронида и, возможно, ацетата), и они являются **эндогенными** продуктами «обезвреживания» индола в печени.

Во-вторых, вопрос о том, можно ли считать сам индол эндогенным токсикантом, как минимум, дискуссионный, поскольку место его образования с биологической точки зрения внутренней средой организма не является.

2. При описании результатов упоминается, что «маркёром продукционной кишечной эндотоксемии было повышение в 1,5 раза уровня мочевины в крови, чем у интактных животных». Обращаю внимание, что в данном случае речь идёт о концентрации мочевины в портальной крови и вряд ли корректно связывать её содержание в крови *v.portae* с эндотоксемией, поскольку известно, что в кишечник попадает не более 10% от общего количества экскретируемой мочевины. Высокая концентрация мочевины в **периферической** венозной крови – маркёр системных нарушений азотистого обмена или почечной недостаточности, в том числе и при эндотоксемии. При этом концентрация мочевины в портальной крови зависит от доли мочевины, экскретируемой через кишечник, которая индивидуальна и в ходе исследования не оценивалась. Поэтому использование значений концентрации мочевины в портальной крови в качестве маркёра эндотоксемии в отсутствие сведений о содержании мочевины в периферической крови недостаточно обосновано.

Несмотря на сделанные замечания, следует сказать, что анализ результатов диссертационной работы, представленных в автореферате, показал, что диссертация Вакуненко Ольги Александровны на тему «Экспериментальное обоснование выбора средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий» представляет собой самостоятельное научно-квалификационное исследование, посвященное решению актуальной задачи – выбору средств профилактики гастроэнтеротоксических эффектов миелоабляционных воздействий, что имеет важное значение для развития экспериментальной токсикологии.

По актуальности, научной новизне, значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Вакуненко Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Против включения персональных данных, приведённых в отзыве, в документы, связанные с защитой указанной диссертации, не возражаю.

П.П. Бельтюков

Дата:	12 января 2026 г.
Ф.И.О.	Бельтюков Петр Петрович
должность	Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России
ученое звание	доцент
ученая степень	кандидат медицинских наук
раб. телефон	(812) 606-62-80
раб. адрес	188663, Ленинградская область, м.р-н Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское, гп Кузьмолдовский, ул Заводская, зд. 6/2, к. 93, biochem2005@rambler.ru
эл. почта	
полное название организации	Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)

Подпись ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии, кандидата мед. наук, доцента Бельтюкова Петра Петровича заверяю

Начальник отдела кадров
ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии
и экологии человека» ФМБА России



Л.В. Кускова