

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук Калёкина Романа Анатольевича на диссертацию Романовой Ольги Леонидовны «Особенности и механизмы повреждения лёгких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом», представленную в диссертационный совет ПДС 0300.006 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Баклофен - миорелаксант центрального действия, производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Этот препарат является агонистом ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, расположенных на пресинаптических мембранах в центральной нервной системе. Связывание с этими рецепторами ингибирует приток ионов кальция через потенциал-зависимые каналы, что приводит к ингибированию высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, включая глутамат и аспартат. На постсинаптическом уровне активация ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов усиливает калиевую проводимость, вызывая гиперполяризацию мембраны и снижение возбудимости. В результате происходит подавление моносинаптических и полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга, снижение мышечного тонуса без влияния на нервно-мышечную передачу.

Основным показанием для применения баклофена является спастичность при заболеваниях центральной нервной системы: рассеянный склероз, травматические и нетравматические поражения спинного мозга, детский церебральный паралич. Рассматривалась также целесообразность назначения баклофена при алкоголизме.

Терапия баклофеном сопряжена с высоким риском побочных эффектов, наиболее серьёзным из которых являются угнетение дыхания вплоть до его остановки. При резкой отмене этого препарата наблюдается синдром отмены, включающий судороги, галлюцинации, тахипноэ, гипертермию.

За счёт способности взаимодействовать с дофаминовыми рецепторами, баклофен обладает выраженным психотропным эффектом, вызывая развитие лекарственной зависимости особенно среди лиц молодого возраста. При этом зачастую отмечается наличие ещё одного токсиканта - этилового спирта

Органами мишенями при отравлении баклофеном являются мозг, сердце, лёгкие. Патологические изменения в мозге и миокарде при данных интоксикациях хорошо изучены, в то же время процессы, происходящие в лёгких, исследованы наименее детально. Известно, однако, что структурные и функциональные нарушения сохраняются в

дыхательной системе в течение долгого времени. Несмотря на это, основополагающие механизмы их возникновения остаются нераскрытыми, что в значительной степени осложняет создание действенных подходов, ориентированных на полноценное восстановление морфофункциональных характеристик лёгочной ткани у пострадавших.

С этой точки зрения диссертационная работа О.Л. Романовой, направленная на анализ специфики повреждений лёгочной ткани и выявление молекулярных механизмов, инициирующих их формирование, является актуальной и обладает существенной теоретической и практической значимостью для фундаментальной науки и клинической практики.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационная работа О.Л. Романовой представляет собой законченное многоаспектное исследование. Шесть сформулированных положений, выносимых на защиту, отражают его основные результаты.

Выводы отличаются высокой степенью точности, логически следуют из полученных данных и полностью соответствуют восьми поставленным задачам.

Практические рекомендации опираются на фактические данные, положенные в основу диссертационного исследования.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.**

Достоверность полученных результатов, обоснованность сделанных выводов и предложенных практических рекомендаций обеспечивается репрезентативностью исследуемой выборки, соблюдением современных методологических подходов и корректной статистической обработкой исходных данных. Обработка информации проводилась с использованием программных продуктов «Microsoft Office» 2017 и «Statistica 12.0».

Данная работа обладает выраженной научной новизной. Впервые в условиях *in vivo* была исследована динамика ряда функциональных показателей респираторной и сердечно-сосудистой систем под воздействием баклофена, а также проведена оценка влияния этилового спирта на данные изменения.

Впервые была дана количественная и качественная оценка гистопатологических изменений в лёгочной ткани в различные временные интервалы (3, 4, 5 и 24 часа) после введения баклофена как в чистом виде, так и в комбинации с этиловым спиртом. Установлено, что при сочетанном введении баклофена и этанола патологические изменения характеризуются большим разнообразием и быстрым темпом развития.

Впервые получены сведения об уровнях экспрессии протеинов Вах (отражает апоптотическую активность) и Bcl-2 (отражает антиапоптотическую активность) в эпителиальных клетках бронхов, альвеолоцитах I типа и нейтрофилах. Для определения итогового направления апоптотических процессов было рассчитано соотношение площади структур, экспрессирующих эти белки (Вах/Bcl-2).

Впервые представлены данные об усилении мукоцилиарного клиренса (MUC-1), изменениях в репарации и пролиферации альвеолярного эпителия (SP-D), а также усилении ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла (VEGF-A) при введении баклофена; получены сведения о влиянии этилового спирта на эти процессы при его совместном введении с баклофеном.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

В ходе выполнения экспериментального исследования был выявлен комплекс патологических изменений, развивающихся в лёгочной ткани при воздействии токсических доз атипичного миорелаксанта баклофена, который вводили как изолированно, так и в комбинации с этанолом. Кроме того, были установлены предполагаемые молекулярные механизмы, участвующие в их формировании. Полученные данные, в совокупности с результатами химико-токсикологического анализа, могут быть использованы в ходе судебно-медицинских экспертиз при подозрении на интоксикацию баклофеном, как в изолированном виде, так и в сочетании с этиловым спиртом. Выявленные закономерности позволяют создать теоретическую основу для дальнейшего изучения патогенеза угрожающих жизни токсических повреждений внутренних органов, которые возникают вследствие отравления психоактивными веществами, включая их комбинированное применение с этанолом

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.**

По теме представленной диссертации опубликованы 32 научные работы, из них: 16 работ в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (PubMed, WoS, Scopus, RSCI), 1 статья – в журнале из перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки РФ. По результатам исследования зарегистрировано 5 баз данных.

### **Структура и объём диссертации:**

Диссертация имеет классическую структуру и включает введение, обзор литературы, главу, посвящённую материалам и методам, три главы, отражающие результаты собственных исследований, главу с обсуждением полученных данных, заключение и список литературы. Работа изложена на 241 странице машинописного текста, содержит 26 таблиц и 58 рисунков. Библиографический список насчитывает 382 источника на русском и иностранных языках.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат точно и полностью отражает содержание диссертации.

### **Апробация результатов работы.**

Результаты исследований были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 55-летию кафедры судебной медицины медицинского института Российского университета дружбы народов «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии» (Москва, 2020), конференции «Вопросы установления тяжести вреда, причинённого здоровью человека в результате воздействия биологического фактора» (Москва, 2020), XXII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2021), конференции «Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы» (Хабаровск, 2021), XIX симпозиуме с международным участием «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2022), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Агаджаньяновские чтения» (Москва, 2023), научно-практической конференции, посвящённой 30-летию Межрегиональной общественной организации «Судебные медики Сибири» (Томск, 2023), XXIII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2023), XXX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2024» (Санкт-Петербург, 2024), «Актуальные вопросы науки и практики при выполнении судебно-химических и химикотоксикологических экспертиз», посвященный памяти профессора Е.М. Саломатина (Москва, 2025), Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы судебной медицины и судебной стоматологии», посвященной 55-летию кафедры судебной медицины и медицинского права Российского университета медицины (Москва, 2025), на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, 2025 г.

### **Оценка содержания диссертации**

Данная диссертация оформлена в полном соответствии с нормативными требованиями, предъявляемыми к диссертациям, представляемым на соискание учёной степени доктора биологических наук. Структура работы включает введение, обзор литературы, раздел,

посвящённый материалам и методам исследования, три главы, в которых изложены результаты собственных исследований, главу, посвящённую анализу полученных данных, заключение, список литературы и приложения. Общий объём текста составляет 241 страницу. Список использованной литературы включает 382 источника, из которых 33 на русском и 349 на иностранных языках. Материалы исследования проиллюстрированы 26 таблицами и 58 рисунками.

Во главе «Введение» обоснована актуальность рассматриваемой медико-социальной проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определены его новизна и практическая значимость. Шесть положений, выносимых на защиту, составляют концептуальную основу работы.

В главе "Обзор литературы" представлен комплексный анализ данных отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования, отражающий текущее состояние проблемы. Детально охарактеризован атипичный миорелаксант баклофен, приведены данные о частоте отравлений данным препаратом, симптомах передозировки, синдроме отмены, лекарственных взаимодействиях, а также информация о гистологических изменениях в органах-мишенях (головном мозге, миокарде) при летальных случаях. Большая часть источников, использованных в обзоре, опубликована за последние пять лет (2022-2025 гг).

В разделе, посвящённом материалам и методам, содержится подробное описание методологии исследования, включая подбор дозировок препаратов и процесс рандомизации животных. Представлены методики морфометрического и иммуногистохимического исследований. Описаны методы, которыми проводилась статистическая обработка.

Первая глава, посвящённая результатам собственных исследований, включает данные о динамике показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем при остром отравлении баклофеном и его комбинации с этанолом. Установлено, что введение баклофена и его комбинации с этанолом вызывает гипоксию (значимое снижение сатурации кислорода), уменьшение частоты дыхания, повышение систолического и пульсового артериального давления, а также положительный хронотропный эффект.

Вторая глава описывает результаты гистологического исследования (качественная и количественная оценка). Выявлен комплекс глубоких гистоморфологических изменений в лёгких, скорость развития которых зависит от присутствия этанола. Описана стадийность выявленных изменений. При введении баклофена отмечается усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, что подтверждается увеличением доли ШИК-положительных лейкоцитов.

Третья глава содержит результаты иммуногистохимического анализа лёгочной паренхимы. При введении баклофена и его

комбинации с этиловым спиртом, регистрировали усиление апоптотической активности, подтверждённое увеличением соотношения площадей структур, экспрессирующих Вах (проапоптотический белок), к Bcl-2 (антиапоптотический протеин) У всех экспериментальных животных наблюдалось усиление мукоциллиарного клиренса, воспалительного ответа и инициация фибротических процессов уже в первые часы после начала эксперимента, что подтверждалось усилением экспрессии белка MUC-1. После введения баклофена и его комбинации с этанолом зарегистрирована интенсификация ангиогенеза в микроциркуляторном русле (усиление синтеза VEGF-A на всех сроках исследования). В лёгких крыс всех экспериментальных групп отмечался рост синтеза сурфактантного белка D, что отражает усиление процессов репарации и пролиферации альвеолоцитов.

Глава "Обсуждение результатов" содержит подробный анализ полученных данных и их сопоставление с литературными источниками. Работа завершается разделом, подводящим итоги исследования и содержащим практические рекомендации. Автору удалось выявить ряд процессов, имеющих как патогенетический, так и саногенетический потенциал, и определить сроки их максимальной выраженности.

Диссертационная работа содержит 8 чётко сформулированных выводов, полностью соответствующих поставленным задачам.

### **Вопросы и замечания по работе.**

Недостатком работы является наличие опечаток, что, однако, не снижает её ценности.

По работе возникли следующие вопросы:

1. Возможно ли только по результатам гистологического исследования высказаться о факте отравления баклофеном?
2. Какие методы применяются при химико-токсикологическом исследовании в случае подозрения на отравление баклофеном?
3. Как была рассчитана доза 85 мг/кг баклофена для эксперимента?
4. На основании чего было предложена комбинация исследуемых концентраций баклофена и 40% этанола в дозе 85 мг/кг и 7 мл/кг соответственно?
5. Изучались ли другие соотношения концентраций баклофена и 40% этанола?

### **Заключение**

Диссертационная работа Романовой Ольги Леонидовны на тему «Особенности и механизмы повреждения лёгких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом», представленная к защите на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология, представляет собой завершённое научное исследование, в котором автор на основе проведённого исследования выдвинула и аргументировала научные

положения, которые в совокупности представляют решение важной научной проблемы, связанной с отравлениями атипичным миорелаксантом баклофеном и его комбинацией с этанолом. Данное исследование имеет существенное значение для патологической физиологии и судебной медицины.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора биологических наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утверждённого учёным советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024, а её автор, Романова Ольга Леонидовна, достойна присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий лабораторией судебно-химических  
и химико-токсикологических исследований  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Российский центр судебно-медицинской экспертизы»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13  
тел.: +7 (495) 945 21-69, e-mail: mail@rc-sme.ru  
доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия,  
фармакогнозия)



 Калёкин Роман Анатольевич

Подпись Калёкина Романа Анатольевича заверяю  
Начальник отдела кадров ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России

 Кухоль Татьяна Николаевна

«20» мая 2026 г.