

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Писарева Владимира Митрофановича 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 представляет собой производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и является миорелаксантом центрального действия.

Основной механизм действия этого препарата связан с его способностью связываться с пресинаптическими ГАМК_B-рецепторами, что приводит к снижению выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата и аспартата) в синаптическую щель. В результате уменьшается возбудимость мотонейронов спинного мозга и, как следствие, - тонус скелетных мышц. Препарат достаточно широко применяется в терапии различных неврологических заболеваний, сопряжённых с повышением мышечного тонуса: спастичности при рассеянном склерозе, спинальных травматических повреждениях, детском церебральном параличе.

Применение баклофена даже в терапевтических дозах сопряжено с высоким риском развития побочных реакций (тошнота, рвота, сонливость, седация, спутанность сознания, снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, угнетение дыхания). При резком прекращении терапии баклофеном развивается синдром отмены.

Помимо ГАМК_B-рецепторов, баклофен действует на дофаминовые рецепторы, оказывая выраженный психотропный эффект и вызывая развитие физической и психической зависимости.

Отравления баклофеном являются актуальной медико-социальной проблемой. За последние годы наблюдается увеличение частоты интоксикаций данным соединением. По имеющимся данным, до 7% всех случаев лекарственных отравлений на территории Российской Федерации обусловлено ненадлежащим использованием этого препарата. При этом нередко при таких отравлениях отмечают наличие другого мощного токсиканта – этанола.

Комбинированное применение баклофена и этилового спирта представляет особую угрозу вследствие однонаправленности их действия— оба токсиканта угнетают ЦНС, вызывая усиленный

токсический эффект. Совместное применение этих двух препаратов существенно увеличивает риск развития жизнеугрожающих критических состояний, требующих применения медицинских технологий жизнеобеспечения.

Органы-мишени при интоксикации баклофеном - головной мозг, миокард и лёгкие. Достаточно хорошо исследованы изменения, возникающие в ответ на введение баклофена в мозг и сердце, в то же время особенности повреждения лёгочной ткани при этих отравлениях остаются наименее изученными, как и молекулярные механизмы, обуславливающие их развитие. В то же время известно, что патоморфологические и функциональные изменения дыхательной системы могут сохраняться в течение длительного периода после перенесённых отравлений как при воздействии баклофена как монопрепарата, так и его комбинации с этанолом, что создаёт серьёзные препятствия для разработки эффективных методов восстановления морфофункционального состояния лёгочной паренхимы у пострадавших.

В связи с этим диссертационное исследование О.Л. Романовой, посвящённое экспериментальному изучению паттернов лёгочной паренхимы, нарушенных в результате воздействия баклофена как монотоксиканта и в комбинации с этанолом, а также выяснению молекулярных механизмов, опосредующих морфофункциональные нарушения в лёгочной ткани, представляется особенно актуальным и важным для медицинской науки и клинической практики.

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

Диссертационную работу Романовой О.Л. следует рассматривать как научный труд, многосторонне раскрывающий особенности патогенеза отравления баклофеном. Ключевые основные стороны исследования отражены в шести положениях составивших основную структуру диссертационной работы.

Выводы сформулированы точно, они прямо и логично вытекают из результатов проведённых экспериментов, чётко соответствующих восьми поставленным задачам.

Комплекс практических рекомендаций основан на значимых результатах исследования. Патогенетическая значимость выводов подробно обсуждается в диссертационной работе, обосновывая практические рекомендации.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность полученных данных, обоснованность сделанных выводов, практических рекомендаций подтверждаются представительностью выборки, использованием при проведении экспериментов современных методик, адекватных поставленным задачам исследования, а также осуществлением статистической обработки полученных данных наиболее релевантными методами с помощью «Microsoft Office» 2017 и «Statistica 12.0».

Целый ряд результатов, полученных диссертантом при исполнении исследования, относится к новым сведениям, важным для развития данной области знаний.

Впервые при проведении эксперимента на животных (крысы-самцы линии Wistar) получен спектр изменений динамических показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем под воздействием атипичного миорелаксанта баклофена, в том числе - при совместном применении в качестве ко-токсиканта этанола.

Впервые обнаружен комплекс гистопатологических изменений в лёгочной ткани на различных сроках после введения баклофена (3, 4,5 и 24 часа) как в виде монопрепарата, так и при его совместном воздействии с этиловым спиртом. Дана количественная и качественная оценка полученных изменений. Автору удалось установить, что в случае введения баклофена вместе с этиловым спиртом патологические изменения более разнообразны и отличаются более высоким темпом развития.

Впервые получены данные об изменениях интенсивности экспрессии проапоптотического белка Вах и антиапоптотического Bcl-2 в клетках бронхиального эпителия, а также в альвеолоцитах I типа и нейтрофилах, под воздействием изучаемого токсиканта.

Впервые охарактеризованы особенности воздействия баклофена, в том числе – в комбинации с алкоголем, на количественную выявляемость в лёгочной ткани молекул, характеризующих важнейшие особенности врождённого иммунитета, по-разному опосредующих защиту от инфекции в морфофункционально различных клетках: путём мукоциллиарного клиренса в клетках ворсинчатого эпителия альвеол (динамически исследована выявляемость молекул MUC-1) и путём продукции сурфактанта нециллиарными альвеолярными клетками эпителия типа II и клетками Clara (сурфактант SP-D).

Впервые обнаружена значительная активация ангиогенеза под воздействием баклофена и этанола на уровне экспрессии VEGF-A.

Ценность для науки и практики результатов работы.

При проведении представленной работы обнаружен комплекс как патологических, так и адаптационно-компенсаторных реакций в лёгочной паренхиме, возникающий под воздействием токсической дозы атипичного миорелаксанта баклофена при его введении изолированно или в комбинации с этиловым спиртом. Определены молекулярные механизмы, характеризующие саногенетические и патогенетически значимые реакции на миорелаксант, как на токсикант и ко-токсикант.

Результаты исследования вместе с данными, полученными при проведении химико-токсикологического исследования, могут применяться для диагностики отравлений баклофеном как в качестве монопрепарата, так и в сочетании с этиловым спиртом.

Полученные данные позволили сформировать научную основу для дальнейшего изучения патогенеза токсического воздействия баклофена на внутренние органы, что моделирует особенности отравления психотропными веществами, в том числе - при их сочетании с этанолом.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По теме представленной диссертации опубликованы 32 научные работы, из них 17 работ в журналах, индексируемых в российских и международных базах цитирования (BAK, RSCI, PubMed, WoS, Scopus), по результатам диссертационного исследования зарегистрировано 5 баз данных.

Структура и объём диссертации:

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3-х глав с результатами собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и списка литературы. Объём диссертации составляет 241 страницу печатного текста. Работа содержит 26 таблиц и проиллюстрирована 58 рисунками. Библиография представлена 382 источниками российской и зарубежной литературы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат адекватно отражает общее содержание диссертационной работы.

Апробация результатов работы.

Результаты исследований докладывались и обсуждались 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 химико-токсикологических 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

Представленная работа оформлена с соблюдением требований, предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, трёх глав с результатами собственного исследования, а также главы с их обсуждением. Объём диссертации - 241 страница. Список литературы состоит из 382 источников (33

русскоязычных и 349 иностранных журналов). Работа хорошо иллюстрирована высокоинформативными 26 таблицами и 58 рисунками.

В главе «Введение» описана актуальность рассматриваемой медико-социальной проблемы, сформулированы цель и задачи исследования. Также представлены новизна работы и её практическая значимость. На защиту выносятся 6 положений, определяющие общую концепцию диссертации.

Глава «Обзор литературы» посвящена всестороннему анализу российских и иностранных публикаций по рассматриваемой тематике. Около 20% источников (более 60), цитируемых в данном разделе, включает статьи, опубликованные на протяжении последних пяти лет (2021-2025).

В рамках главы «Материалы и методы» автором представлено описание самого исследования, подробно рассмотрены использованные материалы и методики, использованные в работе (морфометрическое, иммуногистохимическое исследование). Полученные результаты были обработаны адекватными статистическими методами.

Первая глава с результатами собственных исследований включает новые сведения о динамике ключевых показателей работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем при остром отравлении баклофеном, в том числе - и при его совместном введении с этиловым спиртом. Диссертант обнаружила, что у животных, которым вводили баклофен (в качестве монопрепарата, а также и в сочетании с этиловым спиртом), развивалась гипоксия (что подтверждается значительным снижением сатурации крови кислородом), снижалась частота дыхательных движений, увеличивались систолическое и пульсовое артериальное давления, а также частота сердечных сокращений.

Вторая глава исследования посвящена результатам гистологического исследования. Диссертантом подробно описан комплекс гистоморфологических изменений, развивающихся в лёгких в ответ на введение баклофена и его сочетания с этиловым спиртом, охарактеризована стадийность этих изменений. Впервые обнаружена способность этилового спирта ускорять развитие патоморфологических изменений под влиянием баклофена.

У животных, которые подвергались воздействию баклофена и его комбинации с этанолом, отмечали резкий рост доли ШИК-положительных лейкоцитов, что указывает на увеличение их фагоцитарной активности.

Третья глава включает в себя результаты проведённых иммуногистохимических исследований лёгочной паренхимы. В некоторых группах животных, которым вводился баклофен вместе с

этиловым спиртом (группы «баклофен, 3 часа», «баклофен, 4,5 часа», «баклофен+этанол, 4,5 часа», «баклофен+этанол, 24 часа), отмечали усиление апоптотической (увеличение экспрессии проапоптотического белка - Вах) и антиапоптотической (увеличение экспрессии антиапоптотического белка - Bcl-2) активности. Для оценки результирующей направленности апоптотических процессов было рассчитано соотношение Вах/Bcl-2. Через 4,5 часа как после изолированного введения баклофена, так и его сочетания с этиловым спиртом, наблюдалось преобладание проапоптотических сигналов, о чем свидетельствует соотношение Вах/Bcl-2, составляющее 1,70 и 1,69, соответственно, при этом различий между этими группами не отмечалось. Спустя 1 сутки после начала эксперимента в группе баклофена и этанола апоптотические процессы сохранялись, что подтверждается соотношением Вах/Bcl-2, равном 2,19.

К интересным и новым, интригующим находкам диссертанта, важным для понимания патогенеза развития патологических состояний при воздействии токсикантов на организм человека, является прямое обнаружение в разных компартментах лёгких усиления выявляемости соответствующими антителами проангиогенных молекул VEGF-A, а также провоспалительных молекул MUC-1 и сурфактанта SP-D. Экспрессия последних двух молекул в лёгких, с одной стороны, определяет эффективность мукоцилиарного клиренса и связывание бактерий в альвеолах, соответственно. С другой стороны, с учётом известной роли последних двух молекул в стимулировании профибротических процессов, можно предлагать их одновременный вклад в патогенез возможного фиброза лёгких с случае хронического воздействия исследуемых токсикантов.

Обращает внимание обнаруженное диссертантом ярко выраженное усиление выявляемости MUC1 в альвеолах с помощью антител против рекомбинантных молекул MUC1 у животных через сутки после воздействия баклофеном в комбинации с этиловым спиртом. Это может быть результатом не только повышенной экспрессии гликопротеина, но и большей доступности его антигенных эпитопов для антител, более охотно распознающим не гликозилированные эпитопы молекулы MUC1, “приоткрывшиеся” в результате спирт-индуцированного изменения характера их гликозилирования (под воздействием алкоголя происходит замена гликозильного остатка sLe^x, хорошо экранирующего эпитопы иммунодоминантные антигенные фрагменты MUC1 от антител, на менее экранирующий остаток sLe^a, согласно данным, полученным P.-W.Chen и соавт. (2024). Следствием такой структурной перестройки MUC1 молекул в клетках альвеол может быть их меньшая функциональная активность,

несмотря на большую иммунореактивность с использованными в данной работе антителами, которые были получены против не гликозилированной рекомбинантной молекулы MUC1.

Усиление эффектов токсиканта в форме повышенной экспрессии MUC1, SP-D и VEGF-A и возможная диверсификация механизмов патологических процессов после сочетанного применения баклофена как токсиканта с этиловым алкоголем, подчёркивают единство саногенетических и патогенетических механизмов и определяют потенциал практического значения данной диссертационной работы.

Глава «Обсуждение результатов» посвящена детальному обсуждению и анализу полученных экспериментальных данных, а также их сопоставлению с литературными сведениями. В конце главы представлено заключение, где подводятся итоги диссертационного исследования, а также даются практические рекомендации. Автору удалось обнаружить комплекс патологических процессов, для которых характерным является единство патогенетического и саногенетического потенциала. Были установлены сроки, на которых эти закономерности максимально проявляются, определено значение алкоголя в усилении токсичности баклофена, что подчёркивает особую социальную опасность потребления комбинации указанных веществ с наркотическими целями в нарушение существующего Законодательства.

В диссертации 8 выводов, имеющих чёткую формулировку и полностью соответствующих изначально поставленным задачам.

По работе возникли следующие вопросы:

1. В чем может заключаться патогенетический потенциал усиленной экспрессии MUC1, VEGF-A и SP-D?

2. Какие необратимые изменения под влиянием токсических доз баклофена могут быть прогнозированы на основании результатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работы?

Заключение

Таким образом, 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 из себя законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании исследований, проведённых автором, сформулированы и обоснованы научные положения, которые в совокупности можно рассматривать как

решение значимой научной проблемы отравлений атипичным миорелаксантом баклофеном и его комбинацией с этанолом, имеющей важное значение как для патологической физиологии, так 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.

Дата: 26.05.2026

Заведующий лабораторией
молекулярных механизмов критических
состояний
НИИ общей реаниматологии
имени В.А. Неговского
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный
научно-клинический
центр реаниматологии и реабилитологии»
Министерства науки и высшего образования РФ,
Доктор медицинских наук
(03.00.15 генетика
14.00.36 аллергология и иммунология),
профессор

В.М. Писарев

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
Телефон: 8 (495) 641-30-06
E-mail: fnkcrr@fnkcrr.ru

Подпись д.м.н., профессора В.М.Писарева удостоверяю.

И.о. директора-руководитель НИИ общей реаниматологии
им.В.А. Неговского ФНКЦ РР, д.м.н., профессор А.Н. Кузовлев

