

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Пирожкова Сергея Викторовича
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.

Отравления являются одной из ведущих причин насильственной смерти. 5-7% лекарственных интоксикаций связаны с ненадлежащим применением баклофена.

Баклофен - структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), агонист ГАМК_B-рецепторов. Это миорелаксант центрального действия. Препарат широко применяется в клинической практике. Эффективность баклофена при спастичности различной этиологии подтверждена многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями. На фармацевтическом рынке он представлен в форме для перорального и интратекального (подоболочечного) введения. Среди показаний к применению данного препарата - различные заболевания спинного мозга, сопровождающиеся спастичностью. Баклофен показал высокую эффективность при детском церебральном параличе. Последние два десятилетия рассматривается целесообразность его назначения для облегчения абстинентного синдрома при алкогольной зависимости, однако, несмотря на большое количество данных, для решения данного вопроса требуются дополнительные исследования.

Фармакокинетика баклофена характеризуется быстрой абсорбцией из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации в плазме через 1–3 часа после перорального введения. Биодоступность препарата составляет 70–85%, однако может значительно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей метаболизма и приёма пищи. Период полувыведения составляет 2,5–4,4 часа. Элиминация происходит преимущественно почками. 85% препарата выводится в неизменённом виде.

Терапия баклофеном сопряжена с высоким риском развития побочных эффектов. Они носят дозозависимый характер и максимально выражены в начале терапии или при быстром увеличении дозы. Наиболее частыми из них являются: седация (25-35% пациентов), головокружение и атаксия (15-20% пациентов), избыточная мышечная слабость (10% пациентов).

При резком прекращении применения терапии баклофеном развивается синдром отмены, который может манифестировать через 12–48 часов после его последнего приёма. Симптомы включают в себя тремор, гипертермию, мышечную ригидность, рабдомиолиз и, в редких случаях, смерть. Особенно подвержены риску пациенты, получающие интратекальную терапию.

Благодаря способности связываться с дофаминовыми рецепторами, баклофен демонстрирует значительное психотропное действие, что может способствовать формированию лекарственной зависимости. Это особенно актуально среди лиц молодого возраста. В случае отравления баклофеном нередко фиксируется присутствие второго токсиканта - этанола.

Согласно данным литературы, основными органами-мишенями при интоксикации баклофеном являются головной мозг, сердце и лёгкие. Патоморфологические изменения в центральной нервной системе и миокарде при подобных отравлениях описаны достаточно полно. В то же время процессы, развивающиеся в лёгочной паренхиме, изучены в наименьшей степени. Установлено, что морфофункциональные расстройства в дыхательной системе сохраняются на протяжении длительного времени. Молекулярные механизмы, инициирующие их, также остаются не до конца выясненными, что существенно затрудняет разработку эффективных методов, направленных на полноценное восстановление морфофункциональных параметров лёгочной паренхимы у пострадавших.

В этом контексте диссертационная работа О.Л. Романовой, посвящённая исследованию особенностей повреждения лёгочной ткани и выявлению молекулярных механизмов её альтерации, представляет собой своевременное и актуальное исследование. Она обладает высокой теоретической и прикладной ценностью как для фундаментальной науки, так и для клинической медицины.

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

Диссертация О.Л. Романовой является завершённым научным трудом, носящим комплексный характер. Шесть положений, выдвинутых на защиту, отражают ключевые моменты проведённой работы.

Восемь представленных автором выводов обладают высоким уровнем достоверности, закономерно вытекают из данных, полученных в результате проведённого исследования и согласуются с заявленными целями.

Практические рекомендации базируются на фактических данных, послуживших фундаментом для данного диссертационного исследования.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность полученных данных и обоснованность сформулированных выводов, а также рекомендаций подтверждаются репрезентативностью анализируемой выборки, применением актуальных методологических принципов и корректной статистической обработкой первичного материала. Обработка данных выполнялась с использованием прикладных программ «Microsoft Office» 2017 и «Statistica 12.0».

Настоящая работа характеризуется высокой степенью научной новизны. Впервые в экспериментах на животных проведено изучение динамики ряда функциональных параметров, характеризующих состояние дыхательной и кровеносной систем, под действием баклофена, а также осуществлена оценка модифицирующего влияния на указанные изменения этанола.

Впервые выполнена количественная и качественная оценка гистопатологических изменений в лёгочной паренхиме в различные временные промежутки (3, 4,5 и 24 часа) после введения баклофена как в изолированной форме, так и в комбинации с этиловым спиртом. Установлено, что при сочетанном применении баклофена и этанола патологические изменения более разнообразны и отличаются ускоренным темпом развития.

Впервые получены данные об экспрессии белков Вах (маркёр апоптотической активности) и Bcl-2 (маркёр антиапоптотической активности) в эпителиальных клетках бронхов, альвеолоцитах I типа и нейтрофилах. Для определения суммарного вектора апоптотических процессов вычислено соотношение площадей структур, экспрессирующих указанные протеины (Вах/Bcl-2).

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

Ценность для науки и практики результатов работы

В рамках проведённого экспериментального исследования был зафиксирован ряд структурных изменений в лёгочной паренхиме под воздействием высоких доз атипичного миорелаксанта баклофена, который вводился как отдельно, так и в сочетании с этиловым спиртом. Помимо этого, были выявлены возможные молекулярные механизмы, задействованные в развитии данных нарушений. Совокупность полученных при проведении морфометрического и иммуногистохимического исследования результатов, вместе с данными химико-токсикологического исследования, может применяться при

проведении судебно-медицинских экспертиз в случаях предполагаемой интоксикации баклофеном при его изолированном введении или совместно с этанолом. Полученные данные создают теоретическую базу для последующего анализа патогенеза жизнеугрожающих токсических повреждений внутренних органов, возникающих вследствие отравления психоактивными веществами, в том числе при их комбинированном применении с этиловым спиртом.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По теме представленного диссертационного исследования опубликованы 32 статьи, из них: 16 - в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (PubMed, WoS, Scopus, RSCI), 1 статья – в журнале из перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки РФ. По результатам исследования проведена регистрация 5 баз данных.

Структура и объём диссертации:

Представленная диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из вводной части, обзора литературы, раздела с описанием материалов и методов исследования, трёх глав, содержащих экспериментальные данные, полученные лично автором (результаты оценки функциональных параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем, морфометрического и иммуногистохимического исследования), раздела с обсуждением полученных результатов, заключения и списка литературы. Общий объём работы - 241 страница. В диссертации имеются 26 таблиц и 58 рисунков, из которых 35 - микрофотографии. Список литературных источников включает в себя 382 публикации (33 - на русском, 349 - на иностранных языках).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат адекватно и в полной мере отражает содержание диссертации.

Апробация результатов работы.

Результаты исследований многократно 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», посвящённый памяти профессора Е.М. Саломатина (Москва, 2025), Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы судебной медицины и судебной стоматологии», посвящённой 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

В разделе «Введение» автором обоснована актуальность рассматриваемой медико-социальной проблемы, определены цель и перечень задач, необходимых для её достижения, научная новизна и практическая значимость работы. Основные положения, выносимые на защиту (шесть пунктов), формируют концептуальную основу диссертационного исследования.

В разделе «Обзор литературы» проведён систематический анализ как отечественных, так и зарубежных научных публикаций по исследуемой тематике, а также представлена информация о современном состоянии рассматриваемой проблемы. Детально охарактеризован атипичный миорелаксант баклофен. Представлены фармакокинетические и фармакодинамические особенности препарата, особенности его метаболизма, показания к назначению этого препарата, противопоказания, приведены сведения о частоте случаев отравления данным препаратом (5-7% от всех лекарственных интоксикаций), описаны клинические проявления передозировки, лекарственные взаимодействия при его использовании, а также перечислены известные данные о гистологических изменениях в органах-мишенях (головной мозг, миокард) при летальных исходах в результате отравления. Абсолютное большинство источников, цитируемых в «Обзоре

литературы», составляют научные статьи, опубликованные в течение последних пяти лет.

В разделе «Материалы и методы» диссертант подробно излагает методологический подход к проведению эксперимента: обосновывает выбор животных, описывает процедуру подбора дозировок баклофена и этанола, рандомизации лабораторных животных в группы. Приводится описание морфометрического и иммуногистохимического исследования. Обосновывается выбор методик, при помощи которых проводилась статистическая обработка.

В первой главе, посвящённой изложению результатов собственного исследования, представлены данные оценки отдельных показателей функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем при остром отравлении баклофеном, а также его сочетанием с этанолом. Установлено, что введение баклофена и его комбинации с этиловым спиртом приводит к развитию гипоксии (значимому снижению сатурации крови кислородом), уменьшению частоты дыхательных движений, а также к повышению систолического и пульсового артериального давления, оказывает положительный хронотропный эффект.

Вторая глава представляет результаты гистологического исследования (качественная и количественная оценка гистологических изменений). Выявлен комплекс выраженных гистоморфологических нарушений в лёгочной ткани, включающий в себя изменения кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла (венозное и артериальное полнокровие, кровоизлияния в МАП и альвеолы), утолщение МАП за счёт отёка и лейкоцитарной инфильтрации, развитие ателектазов и дистелектазов. В лёгких животных, получавших комбинацию баклофена и этанола, гистологические изменения отличались большим разнообразием и развивались быстрее. Показано, что введение баклофена сопровождается усилением фагоцитарной активности лейкоцитарных клеток, что подтверждается возрастанием доли ШИК-положительных лейкоцитов.

Третья глава содержит итоги иммуногистохимического исследования лёгочной паренхимы. При введении баклофена и его комбинации с этиловым спиртом зафиксировано усиление апоптотической активности, подтверждённое увеличением соотношения площадей структур, экспрессирующих белок Вах (проапоптотический маркёр), к площади структур, экспрессирующих Bcl-2 (антиапоптотический протеин). У всех экспериментальных животных уже в первые часы после начала эксперимента отмечалось усиление мукоциллиарного клиренса, воспалительного ответа и инициация фибротических процессов, что подтверждается нарастанием экспрессии белка MUC-1. После введения баклофена и его сочетания с этанолом зарегистрирована активация ангиогенеза в микроциркуляторном русле (усиление синтеза VEGF-A на всех сроках наблюдения). В лёгких крыс

всех экспериментальных групп установлено увеличение синтеза сурфактантного белка D, что свидетельствует об усилении репаративных и пролиферативных процессов в альвеолоцитах.

Глава «Обсуждение результатов» включает детальный анализ полученных данных и их сравнение с литературными источниками. Работа завершается итоговыми выводами и практическими рекомендациями. Автору удалось выявить ряд процессов, которые могут обладать как патогенетическим (рост экспрессии Вах, MUC-1), так и саногенетическим (усиление синтеза Vcl-2, SP-D) потенциалом, и сроки их наибольшей выраженности. Диссертация включает 8 чётко сформулированных выводов, которые в полной мере соответствуют поставленным задачам.

Вопросы и замечания по работе.

К недостаткам данной работы следует отнести наличие незначительного количества опечаток, что, тем не менее, не умаляет её общей значимости.

По работе возникли следующие вопросы:

1. Всегда ли рост экспрессии сурфактантного белка D следует рассматривать как саногенетический механизм?
2. Почему рост экспрессии VEGF-A можно расценивать и как патогенетический, и как саногенетический механизм?

Заключение

Диссертационное исследование Романовой Ольги Леонидовны, выполненное по теме «Особенности и механизмы повреждения лёгких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом», представленное к защите на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология, является завершённым научным трудом, в рамках которого автор, опираясь на проведённые экспериментальные и аналитические изыскания, сформулировала и обосновала ряд научных положений. В совокупности эти положения решают значимую медико-социальную проблему - изучение патогенеза повреждения лёгких при интоксикации атипичным миорелаксантом баклофеном, а также при сочетанном воздействии баклофена с этанолом. Полученные результаты представляют теоретическую и практическую ценность для патологической физиологии (в части понимания механизмов органной дисфункции при экзогенных отравлениях) и судебной медицины (для совершенствования диагностики летальных исходов при комбинированных интоксикациях).

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

Официальный оппонент:
профессор кафедры патологической физиологии
Института цифрового биодизайна и искусственного
интеллекта в медицине
Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования
Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук
(14.00.16 - патологическая физиология,
03.00.14 - биохимия)

С.В. Пирожков

Адрес: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13, стр.
Телефон: +7 (495) 609-14-00
E-mail: pirozhkov_s_v@staff.sechenov.ru

