

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Шигеева Сергея Владимировича 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 (4-амино-3-(4-хлорфенил)масляная кислота) находит широкое применение в клинической практике в качестве препарата для купирования спастических синдромов, ассоциированных с рассеянным склерозом, травматическими повреждениями спинного мозга и иными неврологическими патологиями. Терапевтическое действие данного агента детерминировано селективным агонизмом к ГАМК-В-рецепторам. Данный механизм инициирует снижение пресинаптического высвобождения возбуждающих нейромедиаторов (глутамата и аспартата), что обуславливает угнетение нейрональной активности на церебральном и спинальном уровнях.

Несмотря на верифицированную клиническую эффективность, применение баклофена сопряжено с риском манифестации тяжелых нежелательных реакций. Данный риск экспоненциально возрастает при превышении терапевтических дозировок или при сочетанном применении с иными депрессантами центральной нервной системы, в частности, с этанолом. В современной судебно-медицинской и токсикологической практике острые интоксикации баклофеном позиционируются как значимая медико-социальная проблема. В последние годы регистрируется тенденция к росту немедицинского потребления данного вещества, что прямо коррелирует с увеличением частоты отравлений. Согласно статистическим данным, от 5% до 7% всех лекарственных интоксикаций ассоциированы с ненадлежащим применением баклофена. Опосредуя стимулирующее воздействие на дофаминергические структуры, препарат обладает аддиктивным потенциалом, что обуславливает его широкое распространение в молодежной популяции.

Особую судебно-медицинскую и клиническую значимость представляет сочетанное употребление баклофена и этанола. Этанол, обладая свойствами де-

прессанта ЦНС, выступает синергистом баклофена, фатально потенцируя его угнетающее действие. Органами-мишенями при острой интоксикации баклофеном выступают головной мозг, сердце и легкие. При этом патогенетические паттерны, реализующиеся в легочной ткани, до настоящего времени остаются наименее изученным аспектом. Установлено, что патоморфологические и функциональные альтерации респираторной системы способны персистировать в течение длительного времени после перенесенной интоксикации, как при изолированном воздействии баклофена, так и при его комбинации с алкоголем. Тем не менее, ключевые молекулярно-клеточные механизмы этих процессов остаются невыясненными. Данный фундаментальный пробел существенно лимитирует разработку патогенетически обоснованных терапевтических и реабилитационных мер, направленных на реституцию морфофункционального статуса легочной паренхимы у пострадавших.

С учетом вышеизложенного, диссертационное исследование О. Л. Романовой, фокусом которого является изучение особенностей альтерации легочной ткани и лежащих в их основе молекулярных механизмов, обладает высокой степенью актуальности и представляет существенную теоретическую и прикладную ценность для медицинской науки и экспертной практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Диссертация О. Л. Романовой представляет собой фундаментальный многоаспектный научный труд.

~ Сформулированные автором научные положения (8 пунктов) исчерпывающе отражают концептуальные узлы проведенного исследования.

~ Выводы (8 пунктов) отличаются предельной точностью, логически детерминированы результатами экспериментальной работы и полностью релевантны поставленным задачам.

~ Разработанные практические рекомендации опираются на репрезентативную доказательную базу, полученную в ходе диссертационного исследования.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

~ Достоверность полученного массива данных, а также обоснованность итоговых выводов и рекомендаций верифицируются репрезентативностью экспериментальных выборок.

- ~ Исследование базируется на современных методологических принципах и корректном применении алгоритмов статистического анализа.
- ~ Для обработки эмпирических данных применялись программные комплексы «Microsoft Office 2017» и «Statistica 12.0».
- ~ Представленная работа характеризуется значительным уровнем научной новизны:
 - ~ Впервые в условиях эксперимента *in vivo* проведен комплексный мониторинг динамики функциональных параметров кардиореспираторной системы на фоне острой интоксикации баклофеном.
 - ~ Дана объективная оценка модифицирующего влияния этанола на выявленные функциональные сдвиги.
 - ~ Впервые идентифицирован и описан симптомокомплекс гистопатологических альтераций легочной паренхимы в различные постинтоксикационные периоды (3, 4, 5 и 24 часа) при изолированном введении баклофена и его коэкспозиции с этиловым спиртом.
 - ~ Выполнена объективная количественная оценка зарегистрированных морфологических изменений.
 - ~ Доказано, что сочетанная интоксикация баклофеном и этанолом инициирует более гетерогенный спектр патологических изменений, отличающихся прогрессивным темпом развития.
 - ~ Впервые верифицированы уровни экспрессии белков Вах и Vcl-2 в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах I типа и нейтрофильных лейкоцитах.
 - ~ Доказано, что данные маркеры отражают интенсивность апоптотических и антиапоптотических каскадов.
 - ~ Для объективизации результирующего вектора апоптоза рассчитан индекс соотношения Вах/Vcl-2.
 - ~ Впервые получены объективные сведения, характеризующие интенсивность мукоцилиарного клиренса (маркер MUC-1).
 - ~ Выявлена динамика репаративных и пролиферативных процессов в альвеолярном эпителии (маркер SP-D).
 - ~ Зафиксирована степень активации неоангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла (маркер VEGF-A) на фоне воздействия баклофена.
 - ~ Получены убедительные данные о модифицирующем воздействии этанола на указанные процессы при сочетанной интоксикации.

Ценность для науки и практики

В рамках экспериментального моделирования идентифицирован комплекс патофизиологических и адаптационно-компенсаторных реакций в легочной паренхиме. Указанные реакции манифестируют под воздействием токсических доз атипичного миорелаксанта баклофена (как в виде моноинтоксикации, так и в комбинации с этанолом). Автором предложены вероятные молекулярные патогенетические механизмы их реализации.

Полученные результаты, интегрированные с данными химико-токсикологического анализа, обладают высоким трансляционным потенциалом для судебно-медицинской практики при проведении экспертиз в случаях подозрений на летальные отравления баклофеном, включая сочетанные с этанолом формы. Научные выводы формируют фундаментальную базу для углублённого изучения танатогенеза и жизнеугрожающих полиорганных дисфункций, индуцированных интоксикацией психотропными субстанциями на фоне алкоголемии.

Опубликование результатов, структура и объем диссертации

~ По материалам диссертационного исследования опубликовано 32 научные работы.

~ В их числе 16 публикаций в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах (PubMed, WoS, Scopus, RSCI).

~ Одна статья опубликована в рецензируемом журнале из перечня ВАК Минобрнауки РФ.

~ Осуществлена государственная регистрация 5 баз данных.

~ Архитектоника диссертации включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», 3 главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение и библиографический список.

~ Текст изложен на 241 странице.

~ Иллюстративный материал представлен 26 таблицами и 58 рисунками.

~ Библиография охватывает 382 источника отечественной и зарубежной литературы.

~ Автореферат диссертации адекватно и полно отражает основное содержание работы.

Апробация результатов

Основные положения диссертации прошли широкую научную апробацию на значимых академических форумах:

~ Всероссийская научно-практическая конференция «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН» (Москва, 2020).

~ Конференция «Вопросы установления тяжести вреда, причинённого здоровью человека...» (Москва, 2020).

~ XXII и XXIII всероссийские конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2021, 2023).

~ Конференция «Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы» (Хабаровск, 2021).

~ XIX симпозиум «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2022).

~ IV Всероссийская конференция «Агаджаньяновские чтения» (Москва, 2023).

~ Конференция МОО «Судебные медики Сибири» (Томск, 2023).

~ XXX Всероссийская конференция молодых учёных «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2024).

~ Конференция «Актуальные вопросы науки и практики при выполнении судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз» памяти проф. Е.М. Саломатина (Москва, 2025).

~ Юбилейная конференция «Актуальные вопросы судебной медицины и судебной стоматологии» Российского университета медицины (Москва, 2025).

~ Совместное заседание профильных кафедр медицинского института РУДН (2025).

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа оформлена в строгом соответствии с требованиями, регламентирующими присуждение учёной степени доктора биологических наук. Структурная организация текста традиционна: введение, обзор литературы, методологический раздел, три главы с результатами исследований, обсуждение, заключение, список литературы и приложения. Диссертация изложена на 241 странице. Из 382 библиографических источников 33 представлены на русском языке, а 349 — на иностранных. Материал богато проиллюстрирован 26 таблицами и 58 рисунками.

Во «Введении» аргументирована медико-социальная и судебно-медицинская актуальность проблемы, четко детерминированы цель и задачи, обоснована новизна и научно-практическая значимость изысканий. Выдвинутые на защиту 6 положений формируют надежный концептуальный базис работы.

Глава «Обзор литературы» демонстрирует глубокий аналитический подход соискателя к осмыслению отечественных и зарубежных публикаций, объективно отражающих современный статус изучаемой проблемы. Приведена исчерпывающая токсикодинамическая характеристика баклофена, систематизированы эпидемиологические данные, симптомокомплексы передозировок и спектр гистоморфологических паттернов в органах-мишенях при летальных исходах. Подавляющее большинство цитируемых источников датировано последними пятью годами.

В разделе «Материалы и методы» с высокой степенью детализации изложен дизайн эксперимента (обоснование дозировок, протоколы рандомизации). Исчерпывающе описаны протоколы морфометрического и иммуногистохимического анализов. Применены релевантные методы статистической обработки.

Первая глава собственных исследований содержит репрезентативные данные мониторинга кардиореспираторной системы при острой интоксикации. Достоверно доказано, что экспозиция баклофеном и его комбинацией с этанолом индуцирует системную гипоксию (критическое снижение сатурации кислородом), брадикардию, а также рост систолического и пульсового артериального давления на фоне тахикардии.

Вторая глава посвящена детальному качественному и количественному гистопатологическому анализу. Диссертантом верифицирован комплекс глубоких стадийных морфологических альтераций в легочной ткани. Доказано, что хронология и темпы развития данных процессов детерминируются наличием котоксиканта — этанола. Зафиксировано увеличение пула ШИК-позитивных лейкоцитов, что патогномично для интенсификации их фагоцитарной активности.

В третьей главе представлены результаты иммуногистохимического профилирования паренхимы легких. Установлено, что на определенных хронологических этапах (3 и 4,5 ч. при моноинтоксикации; 4,5 и 24 ч. при коэкспозиции с этанолом) регистрируется гиперэкспрессия проапоптотического белка Вах относительно антиапоптотического маркера Bcl-2, что объективно подтверждает индукцию апоптотических процессов. Параллельно зафиксирована ранняя стимуляция мукоцилиарного клиренса (MUC-1), инициация воспа-

лительного ответа и ранних фибропластических изменений. Выявлена интенсификация неоангиогенеза в структурах микроциркуляторного русла, подтвержденная ростом экспрессии VEGF-A. У животных всех экспериментальных когорт отмечено компенсаторное усиление синтеза сурфактантного протеина D (SP-D).

В главе «Обсуждение результатов» проведена аналитическая интеграция собственных данных с актуальными мировыми научными концепциями. Раздел завершается мотивированным заключением и практическими рекомендациями.

Автору удалось верифицировать комплекс механизмов, обладающих как патогенетическим, так и саногенетическим потенциалом, и прецизионно определить хронологические рамки их максимальной манифестации. Восемь итоговых выводов логически безупречны и полностью соответствуют поставленным задачам.

Вопросы и замечания по работе

В качестве формального недостатка следует отметить наличие отдельных стилистических огрехов и опечаток, которые ни в коей мере не девальвируют высокую научную ценность диссертации. В порядке научной дискуссии целесообразно прояснить следующие аспекты:

1. Обладают ли выявленные Вами гистоморфологические паттерны повреждения легочной ткани нозологической специфичностью, или аналогичная морфологическая картина может развиваться при отравлении токсикантами иных химических групп?

2. Правомочно ли во всех случаях рассматривать гиперэкспрессию белка Vcl-2 исключительно как саногенетический механизм?

Заключение

Диссертация Романовой Ольги Леонидовны «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, является законченной научно-квалификационной работой.

В диссертации сформулированы и научно обоснованы концептуальные положения, совокупность которых квалифицируется как новое значимое достижение в решении фундаментальной научной проблемы токсических альтераций,

вызванных атипичным миорелаксантом баклофеном и его сочетанным действием с этиловым спиртом. Данный труд представляет исключительную теоретическую и практическую ценность для современной патологической физиологии и судебной медицины.

По уровню актуальности, научной новизне, методологическому объёму выполненных исследований и научно-практической значимости, диссертация О. Л. Романовой полностью соответствует строгим требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (в частности, п. 2.1 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, утверждённого учёным советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024). Автор работы, Романова Ольга Леонидовна, безусловно достойна присуждения искомой учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3. — Патологическая физиология.

Дата: 20 мая 2026 года

Официальный оппонент:

Начальник ГБУЗ

«Бюро судебно-медицинской экспертизы

Департамента здравоохранения
города Москвы»

Доктор медицинских наук

(14.03.05 - судебная медицина)

 С. В. Шигеев

Адрес: 115516, Москва, Тарный проезд, д. 3

Телефон: +7 (495) 321-60-61

E-mail: bsme@zdrav.mos.ru



Подпись С. В. Шигеева заверено
начальником отдела кадров Г. И. Кеменина