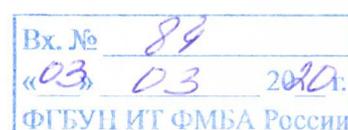


ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, главного научного сотрудника отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Батоцыренова Баира Васильевича на диссертацию Костровой Таисии Александровны на тему «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

Актуальность темы. Острые тяжелые отравления в Российской Федерации остаются серьезной медико-социальной проблемой, которая обусловлена высокой частотой встречаемости, сохраняющимся высоким уровнем инвалидизации и летальных исходов. В структуре острых отравлений ведущее место занимают химические травмы, вызывающие первичное поражение головного мозга. Доля отравлений нейротоксикантами достигает 65%, при этом более трети случаев – это отравления тяжелой и крайне тяжелой степени. В связи вышеизложенным, актуальность острых отравлений нейротоксическими веществами является крайне актуальной проблемой токсикологии.

Тем не менее, в настоящее время вопросу о возможности органического поражения ЦНС в качестве результата перенесенных острых интоксикаций указанными веществами уделяется крайне мало внимания. Например, по данным отчетов токсикологических центров РФ отсутствуют сведения об отдаленных последствиях поражений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами. В статистических отчетах по распространенности неврологических заболеваний также отсутствуют данные о возможной причинно-следственной связи тех или иных нозологических форм с предшествующими тяжелыми интоксикациями.



Таким образом, при бытовых отравлениях, составляющих подавляющее большинство отравлений, последствия поражений ЦНС, проявляющихся в отдаленном периоде после перенесенной острой интоксикации, с ней не связываются. Между тем, описанные отдаленные последствия поражения нервной системы после перенесенных профессиональных отравлений разнообразны и характеризуются различной симптоматикой в зависимости от локализации процесса, нейротропности токсиканта и чувствительности определенных отделов нервной системы к воздействию конкретного нейротоксического яда, тяжести перенесенной интоксикации, индивидуальной чувствительности пострадавшего, наличия других заболеваний и травм.

В клинической картине последствий профессиональных нейротоксикозов преобладают начальные формы поражения ЦНС, выявить которые возможно лишь при тщательном обследовании нервной системы. Действие токсина на нервную систему может проявляться прямым и опосредованным поражением в результате его нейротропности. Также изменения со стороны ЦНС могут быть вторичными, вследствие первичных сосудистых расстройств, нарушений иннервации сосудов, гипоксии головного мозга, биохимических сдвигов с последующим поражением нейронов и других нервных образований.

Следовательно, в настоящее время проблема отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами не может считаться полностью решенной. Поэтому к числу приоритетных и перспективных направлений, определенных на III Всероссийском съезде токсикологов были названы исследования механизмов отдаленных эффектов действия химических веществ.

В связи с этим возникает необходимость развернутого анализа патологических расстройств ЦНС экспериментальных животных после острых отравлений нейротоксикантами с различными механизмом действия и клиническими проявлениями.

Основное научное направление диссертационного исследования Т.А. Костровой на тему «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая

коррекция (экспериментальное исследование)», следует признать актуальным и соответствующим уровню задач, решаемых диссертациями на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура работы традиционна и включает все необходимые разделы — введение, аналитический обзор литературы, главу, содержащую описание материалов и используемых методов исследования, главу, содержащую результаты собственных исследований, обсуждение полученных материалов, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 188 страницах текста, содержит 289 источников литературы, в т.ч. 114 зарубежных.

Научная новизна полученных результатов. Впервые проведено комплексное исследование отдаленных последствий острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, характеризующихся сходными изменениями биохимических показателей, поведенческих и когнитивных функций. Установлено, что через 1-3 месяца после интоксикации отмечается нарушение перекисно-антиоксидантного баланса, проявляющегося в снижении концентрации восстановленного глутатиона, активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы и интенсификации процессов перекисного окисления липидов (увеличение концентрации диеновых конъюгат). Впервые показано увеличение активности ферментов энергетического обмена (креатинкиназы и лактатдегидрогеназы) в тканях головного мозга как механизма долгосрочной адаптивной реакции на воздействие нейротоксикантами. Выявлено нарушение баланса нейротрофических факторов головного мозга, сопряженное с нарушением двигательных, поведенческих и когнитивных функций лабораторных животных в отдаленном периоде после острого отравления нейротоксикантами.

Обнаружено, что нарушение системы глутатиона и активация процессов перекисного окисления липидов, нарушение баланса нейротрофических факторов, как результат отсроченного действия нейротоксикантов, эффективно корректировались применением биологически активных соединений, обладающих антиоксидантными и нейропротекторными свойствами: цинкового

комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты, сукциноильного производного мелатонина и белок теплового шока 70. Их применение приводило к нормализации двигательной и исследовательской активности животных, улучшения кратковременной и долговременной памяти через 1 и 3 месяца после острого отравления нейротоксикантами.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа построена методически правильно, объем исследования достаточен для формулирования статистически обоснованных заключений. Достоверность результатов, полученных в исследовании, обеспечена адекватно поставленными целью и задачами, применяемыми методами исследования и статистической обработки. Материал и методы исследования выбраны в соответствии с поставленными задачами. Исследование проведено на репрезентативной выборке 304 белых беспородных крысах-самцах. Методология исследования состояла в моделировании отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами (тиопентал натрия и фенилкарбамат) в лонгитюдном эксперименте на лабораторных животных с определением в динамике маркерных биохимических показателей. Выявленные статистически достоверные сдвиги в поведении животных и особенностях протекания метаболических процессов были использованы для обоснования направлений планируемой фармакологической коррекции. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню экспериментальных и лабораторных исследований, что существенно увеличивает степень обоснованности и доказанности научных положений, выводов и предложенных практических рекомендаций. Исследование выполнено с соблюдением правил доказательной медицины.

Основные положения, вынесенные на защиту, представляются аргументированными. Результаты исследования достоверны, научно обоснованы, а выводы убедительны, сделаны на основании полученных данных. В процессе работы автором проанализировано большое число

отечественных и зарубежных источников, отражающих современное состояние проблемы по теме диссертации, что нашло отражение в списке литературы. Практическая значимость диссертационной работы определяется тем, что выводы, сформулированные на основании полученных результатов исследования, могут использоваться в клинической практике и при обучении врачей токсикологических центров.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах из перечня ВАК. Основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийских научно-практических конференциях и съездах. Полученные в ходе исследования материалы внедрены в учебный процесс на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и используются в лекционных материалах и семинарских занятиях дисциплины «Токсикология», также в лекционных материалах для адъюнктов (аспирантов) по специальностям «Токсикология».

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Теоретическая значимость работы заключается в расширении представления об основных патогенетических механизмах отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами, таких как нарушение гомеостаза антиоксидантной системы и активация перекисного окисления липидов, дисбаланс нейротрофических факторов, а также их клинических проявлениях — угнетении поведенческих и когнитивных функций. Практическая значимость работы заключается в том, что выявленные информативные биохимические показатели крови (концентрация восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов, концентрация малонового диальдегида и диеновых конъюгат, концентрация нейротрофических факторов NSE и MBP) могут использоваться для клинико-лабораторной диагностики поражений ЦНС в отдаленном периоде после

острых отравлений веществами нейротоксического действия. Экспериментально обоснована возможность оценки эффективности перспективных препаратов фармакологической коррекции отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами по показателям антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов (концентрация восстановленного глутатиона, активность глутатион-S-трансферазы, концентрация диеновых конъюгат и малонового диальдегида), концентрации нейротрофических факторов (NSE и MBP). Полученные данные проведенного экспериментального исследования могут быть использованы в практической работе и в обучении врачей-токсикологов. Практические рекомендации последовательны, обоснованы и могут быть использованы в повседневной клинической практике.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат изложен на 27 страницах, построен по традиционной схеме, хорошо иллюстрирован, полностью отражает содержание диссертационного исследования. Оформление автореферата соответствует ГОСТу.

Соответствие полученных результатов поставленной цели задачам исследования. Данное экспериментальное исследование подтверждает участие антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов, энергетического обмена, нейротрофических факторов, в патогенезе отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами, проявляющихся в нарушениях поведенческих и когнитивных функций.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование показало, что состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в эритроцитах отравленных животных отражает истощение резервов данной биохимической системы в других тканях, а поэтому, как показатель цитотоксичности, становится информативным при оценке наличия отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами. В связи с тем, что нарушения состояния антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в тканях головного мозга занимают важнейшее значение в патогенезе

острых тяжелых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, наличие сходных изменений в гемолизате эритроцитов приобретает важнейшее диагностическое значение. Действительно, динамика таких показателей в эритроцитах, как концентрация восстановленного глутатиона, диеновых конъюгат, малонового диальдегида, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы максимально соответствовали динамике этих показателей в тканях головного мозга при острых отравлениях нейротоксикантами, а также при фармакологической коррекции. Достаточно точным критерием наличия отдаленных последствий и положительного влияния препаратов в коррекции явилось определение активности ферментов энергетического обмена в тканях головного мозга. При интоксикации она значительно повышается, а при лечении – снижается, что отражает интенсификацию процессов окислительного фосфорилирования. Нейротрофические маркеры в комплексе весьма информативны как показатели нейродеструкции и показатели нейропротекции, которые необходимо определять совместно для получения более полной картины последствий отравления нейротоксикантами, а также оценку эффективности лечения препаратами фармакологической коррекции. Также необходима оценка двигательной и поведенческой функций, так как изменения в поведении доказывают наличие скрытой патологии нервной системы. При бытовых отравлениях, составляющих подавляющее большинство, поражения центральной нервной системы, возникающие в отдаленном периоде после острой тяжелой интоксикации, обычно не связываются с нею. Автором убедительно доказана эффективность исследуемых препаратов в лечении отдаленных последствий отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом на втором этапе экспериментального исследования. Эффективность проявлялась в устранении дисбаланса между про- и антиоксидантной системами, снижении активности ферментов энергетического обмена и, как следствие, активации окислительного фосфорилирования, а также в устранении

нарушений гомеостаза нейротрофических факторов и нормализации двигательной и исследовательской активности животных, улучшении кратковременной и долговременной памяти.

Таким образом, в результате проведенной работы автором доказана необходимость комплексного подхода с изучением показателей антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов, активности ферментов энергетического обмена, определением концентраций нейротрофических факторов и исследования поведения для полной картины поражения ЦНС в отдаленном периоде после острых тяжелых отравлений нейротоксикантами. Исследования данных показателей могут служить критериями эффективности использования препаратов фармакологической коррекции. В результате чего достигнута основная цель, поставленная перед исследованием, выявление роли биохимических и поведенческих показателей в патогенезе отдаленных последствий острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом и их фармакологическая коррекция. Сформулированные в работе выводы соответствуют поставленным перед исследованием задачам и полностью отражают результаты исследования.

У оппонента отсутствуют принципиально значимые замечания по поводу проведенного исследования. Полученные автором данные информативны, но они отражают только некоторые элементы механизма действия изученных препаратов. Для расшифровки механизма действия необходимо проведение дальнейших исследований. Это замечание не имеет принципиального значения и не влияет на общее положительное впечатление о работе в целом.

Вопросы.

1. Проводилась ли автором сравнительная оценка эффективности исследуемых препаратов, и, в случае положительного ответа, какой из исследуемых препаратов является наиболее перспективным в коррекции отдаленных последствий после перенесенного острого отравления?

2. На каком основании в исследовании были выбраны временные промежутки 1 и 3 месяца?
3. Возможно ли применение исследования нейропептидов в клинической практике?

Заключение. По актуальности научного направления и его новизне, методическому уровню и практической значимости полученных результатов работа Костровой Таисии Александровны «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция (экспериментальное исследование)», соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 832, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

Официальный оппонент
главный научный сотрудник
отдела клинической токсикологии
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
доктор медицинских наук

Б.В. Батоцыренов

Подпись доктора медицинских наук Батоцыренова Б.В. заверяю.

Ученый Секретарь
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
доктор медицинских наук, доцент

И.М. Барсукова

