

ОТЗЫВ

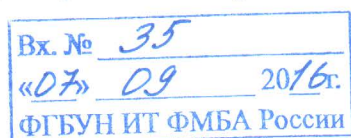
официального оппонента Козякова В. П. о диссертационной работе Колбасова Кирилла Сергеевича «Экспериментальное обоснование комплексного лекарственного средства для ингаляционного применения при поражениях, вызванных пульмонотоксикантами» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Среди большинства химических веществ, попадающих в окружающую среду в результате аварий на промышленных предприятиях, наибольшую опасность для человека представляют пульмонотоксиканты, т.е. соединения, поступающие в организм ингаляционным путем и вызывающие поражение дыхательной системы.

Острые поражения пульмонотоксикантами сопровождаются формированием ряда патологических процессов, среди которых основными являются бронхообтурационный синдром, отёк лёгких и токсическая пневмония. При этом поражения дыхательной системы отличаются значительной тяжестью и высокой летальностью, что требует проведения быстрых и эффективных лечебных мероприятий.

Несмотря на исследования, проводимые в этой области, проблема лечения токсического отёка лёгких остается весьма актуальной. Это связано с тем, что при отравлениях такими достаточно широко распространенными в промышленности соединениями как хлор, аммиак, окислы азота и др., развитие токсического отёка лёгких определяет тяжесть и прогноз интоксикации.

Наиболее перспективным в пульмонологии является применение лекарственных препаратов в ингаляционной форме, позволяющее доставлять препарат непосредственно к органу-мишени. В настоящее время для



быстрого купирования бронхообтурационного синдрома и токсического отёка лёгких, вызванного пульмонотоксикантами, препарата в ингаляционной форме нет. Поэтому предпринятое Колбасовым К.С. **исследование**, целью которого стала экспериментальная оценка эффективности различных лекарственных средств и обоснование оптимального состава рецептуры комплексного аэрозольного препарата для лечения поражений дыхательной системы, вызванной пульмонотоксикантами, **является актуальным**.

В соответствии с целью исследования автором были поставлены последовательно вытекающие друг из друга задачи начиная от разработки экспериментальной модели острых ингаляционных поражений, отбора лекарственных средств, используемых в моно варианте, оценки эффективности сочетанного их применения, до проведения доклинических испытаний эффективности и безопасности обоснованного комплексного препарата для ингаляционного применения.

Для достижения поставленной цели автор **обоснованно** использовал современную экспериментально-методическую базу, соответствующую каждой из решаемых задач и критерии оценки эффективности используемых препаратов и их сочетаний.

В экспериментах использовано достаточное количество лабораторных животных, позволивших получить **достоверные результаты**, свидетельствующие об эффективности изучаемых препаратов и их комбинаций.

Так на первом этапе автором были разработаны экспериментальные модели острых ингаляционных поражений хлором, аммиаком и фосгеном, а также модель хронического неспецифического заболевания легких и определены их ингаляционные токсодозы, воздействие которых приводит к развитию токсического отека легких, требующего проведения эффективной терапии.

Проведенный соискателем анализ литературных данных по способам лечения ингаляционных поражений пульмонотоксикантами на основе современных представлений о механизме действия аммиака, хлора и фосгена позволил **обосновать** перечень лекарственных средств для последующей оценки их эффективности в модельных экспериментах, в который вошли: β_2 -адреномиметики (беротэк Н и сальбутамол) в виде ингаляций, кортикостероиды (преднизолон), спазмолитики (эуфиллин) и п-холинолитики (педифен) в виде инъекций.

В экспериментах на крысах были определены ключевые показатели эффективности лечения при поражениях пульмонотоксикантами. Так было установлено что применение отобранных препаратов положительно сказывалось на потреблении кислорода. Стабилизировались клеточные мембраны альвеолоцитов, что проявлялось в снижении активности в крови маркеров цитолиза. Детоксицирующие системы лёгких активировались, что подтверждалось снижением в крови показателей эндогенной интоксикации, а величина весового коэффициента легких, характеризующая степень отёка лёгких, практически не изменялась по сравнению с интактными животными. При этом было показано, что наибольшей эффективностью отобранные препараты обладают при поражениях аммиаком, чуть меньшей – при поражениях хлором и ещё меньшей при поражениях фосгеном.

По данному разделу работы в ходе его прочтения и анализа возникает вопрос следующего характера. Так для оценки токсичности изучаемых пульмонотоксикантов автор использовал в эксперименте мышей и крыс. В дальнейшем же при определении лечебной эффективности отобранных препаратов соискатель проводил эксперименты только на крысах. Зачем использовались мыши, если дальше полученные на них результаты не учитывались для достижения целевой установки работы?

Основываясь на характере изменений ключевых показателей тяжести интоксикации, изучения механизма действия отобранных препаратов при их индивидуальном и сочетанном применении соискателю представилось

возможным обосновать рецептуру нового комплексного аэрозольного препарата на основе β_2 -адреномиметика и n-холинолитика, получившего название «Сальбуфен» и возможность его использования для лечения острых ингаляционных поражений пульмонотоксикантами.

Так автором было показано, что препарат «Сальбуфен» при ингаляционном применении повышает выживаемость экспериментальных животных при смертельных поражениях хлором, аммиаком и фосгеном. При этом было установлено, что рецептура снижает степень лёгочной гидратации и уменьшает проявления бронхообструкции. В качестве профилактического средства эта рецептура проявляет меньшую эффективность. В то же время на модели ХНЗЛ установлена достаточно высокая профилактическая эффективность препарата «Сальбуфен» по предотвращению приступов бронхообструкции и развития воспалительных изменений в лёгких.

В этом разделе работы целесообразно было бы провести сравнительное исследование фармакологической эффективности предлагаемого препарата с другими ингаляционными средствами терапии критических состояний (токсического отёка лёгких, бронхоспазма).

Кроме того здесь также есть вопросы:

- каким образом автор проводил перенос данных по эффективности рекомендуемого препарата с животных на человека с учетом необходимости введения последнего ингаляционным путем;

- возможно ли применение препарата «Сальбуфен» при поражении пульмонотоксикантами с другим механизмом действия (например, паракват, азотная кислота и другие)?

Экспериментальная оценка безопасности комплексного препарата «Сальбуфен» показала, что в соответствии с классификацией опасности лекарственных препаратов для клинического применения «Сальбуфен» относится к III классу малотоксичных (малоопасных) лекарственных препаратов, что позволяет принять его для дальнейшего практического применения.

Таким образом, проведенное Колбасовым К.С. исследование обладает **научной новизной**, заключающейся в том, что автором экспериментально обоснован состав нового комплексного препарата для эффективного лечения поражений, вызванных воздействием пульмонотоксикантов, сочетающий в себе бронхолитические, спазмолитические, местноанестезирующие и антиоксидантные свойства и выполненный в лекарственной форме для ингаляционного применения.

Практическая значимость диссертационной работы Колбасова К.С. состоит в том, что им предложены практические рекомендации и проект инструкции по применению нового комплексного аэрозольного препарата «Сальбуфен» для лечения ингаляционных поражений опасными химическими веществами из группы пульмонотоксикантов. Этот препарат предлагается использовать для лечения пострадавших при чрезвычайных ситуациях и авариях на объектах промышленного производства. Кроме того он может быть использован и в профилактических целях населением районов на территориях, смежных с районом возникновения чрезвычайной ситуации.

Не вызывает сомнений **обоснованность сделанных выводов** и заключений, которые базируются на достаточном объеме экспериментальных данных, обработанных современными статистическими методами.

Автореферат диссертации полностью отражает существо и объем выполненных исследований, по которому можно судить об актуальности, научной новизне и практической значимости работы.

Диссертация изложена на 214 страницах печатного текста, включает 49 таблиц, 13 рисунков и 2 приложения. Состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка литературы, включающего 127 источников (111 отечественных и 16 иностранных).

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Заключение

Диссертационное исследование Колбасова Кирилла Сергеевича на тему «Экспериментальное обоснование комплексного лекарственного средства для ингаляционного применения при поражениях, вызванных пульмонотоксикантами» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке новых лекарственных средств для оказания неотложной медицинской помощи при поражении пултоксикантами. В работе установлена и доказана эффективность новой комбинации лекарственного средства «Сальбуфен» для ингаляционного применения при поражениях пульмонотоксикантами.

Диссертация полностью отвечает требованиям п. 9 Положения ВАК, а ее автор Колбасов Кирилл Сергеевич достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства

Доктор медицинских наук профессор

В.П. Козяков

188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. № 93 т/факс; (812) 449-61-68; (812) 449-61-77
E-mail: gpech@fmbamail.ru; niigpech@rihophe.ru

Подпись В.П. Козякова удостоверяю

Заместитель директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ»
ФМБА России по научной работе



А.С. Радиков

02.09.2016