

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента НАН Беларуси, главного научного сотрудника Центра Мозга государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» Губкина Сергея Владимировича на диссертацию Лелевич Анны Владимировны **«Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Тема диссертационного исследования Лелевич А.В. «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)» посвящено актуальной проблеме современной медицины – изучению патогенеза алкогольных интоксикаций и алкогольного абстинентного синдрома и по цели, задачам, объекту, предмету исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным выводам и практическим рекомендациям полностью соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология, отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Последствия, связанные с употреблением алкоголя, такие как острая и хроническая алкогольная интоксикация, синдром зависимости от алкоголя, состояние отмены алкоголя, весьма опасны как для здоровья отдельного человека, так и для общества, нанося социальный и экономический ущерб Республике Беларусь. Распространенность алкоголизма и проблем, связанных с употреблением алкоголя, занимает лидирующие позиции в стране наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями.

Несмотря на то, что большое количество работ посвящено изучению патогенеза алкоголизма и абстинентного синдрома, в настоящее время многие аспекты данных проблем остаются невыясненными. И, как следствие, на сегодняшний день лечение алкоголизма является сложным вопросом, так как

большинство пациентов, получающих лечение, возвращаются к употреблению алкоголя.

Состояние отмены этанола – это опасный симптомокомплекс, возникающий при прекращении употребления алкоголя после длительного его употребления у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Симптомы включают беспокойство, потливость, рвоту, тахикардию, в тяжелых случаях судороги и алкогольный делирий. Летальность от последнего составляет 5-10%. Поэтому изучение патогенеза данной проблемы является крайне актуальным для современной медицины.

Одной из концепций алкоголизма является метаболическая концепция. Существует предположение, что тяжесть алкогольного абстинентного синдрома зависит от степени метаболических расстройств в головном мозге, который является одним из наиболее уязвимых к действию алкоголя, особенно кора больших полушарий головного мозга и мозжечок. Поэтому изучение процесса тканевого дыхания в наиболее чувствительных к алкоголю структурах головного мозга и сравнение изменений при хронической алкоголизации и абстиненции у крыс поможет выявить новые аспекты патогенеза изучаемых расстройств. На состояние тканевого дыхания влияют не только ее способность утилизировать кислород, но и процессы, участвующие в снабжении тканей кислородом, такие как состояние мембран эритроцитов, свойства гемоглобина, его сродство к кислороду, поэтому важным является также изучение кислородсвязывающих свойства крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при алкогольной интоксикации и абстинентном синдроме. Результаты исследований в данной области, могут использоваться в лечении пациентов, страдающих алкоголизмом, что, несомненно, увеличит число пациентов, отказавшихся от употребления этанола.

Исследование патогенеза алкоголизма соответствует приоритетным направлениям в области охраны здоровья и демографической безопасности в Республике Беларусь согласно действующей Государственной подпрограмме национальных действий: «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма, охрана психического здоровья» Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2021-2025 годы, утвержденной постановлением Совмина Республики Беларусь от 19.01.2021 № 28.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность научного исследования и побуждает продолжать научные поиски в этом направлении.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

В результате проведенных исследований автором получены принципиально новые данные, представляющие научную ценность. Автором впервые показаны особенности тканевого дыхания в тканях коры больших полушарий головного мозга и мозжечка при хронической алкогольной интоксикации и отмене этанола. Было установлено, что длительная алкоголизация крыс сопровождается повышением утилизации кислорода, в то время как при отмене этанола она снижается на первые и третьи сутки. Показано, что в коре больших полушарий на третьи сутки отмены этанола снижается интенсивность НАДН-зависимого окисления и происходит разобщение окислительного фосфорилирования. Впервые обнаружено, разные эффекты этанола *in vitro* на дыхание гомогенатов коры больших полушарий головного мозга при разных состояниях, так при абстиненции происходит увеличение утилизации кислорода, при хронической алкогольной интоксикации изменения отсутствуют. Впервые установлено, что кислородсвязывающие свойства крови крыс зависят от модели алкоголизации. При острой алкогольной интоксикации сродство гемоглобина к кислороду повышается, при хронической алкоголизации – не изменяется, при отмене этанола на первые и третьи сутки – повышается, кислотно-основное состояние крови смещается в щелочную сторону. У пациентов с состоянием отмены этанола сродство гемоглобина к кислороду также повышается, увеличивается степень насыщения гемоглобина кислородом, а также кислотно-основное состояние крови смещается в щелочную сторону. Впервые обнаружено, что у пациентов с состоянием отмены алкоголя добавление этанола *in vitro* приводит к нормализации показателей кислородсвязывающих свойств крови. Впервые убедительно показано, что при острой алкогольной интоксикации у крыс происходит снижение активности антиоксидантной системы, при хронической алкоголизации изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов не происходит, в то время как на 3-и сутки отмены этанола у крыс сдвигается в сторону активации процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы, что свидетельствует о развитии приспособительных реакций к хроническому воздействию этанола. Полученные данные обосновывают необходимость использовать средства, направленные на улучшение оксигенации тканей и утилизации кислорода при лечении абстинентного синдрома. Таким образом, степень научной новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту соискателем ученой степени кандидата медицинских наук А.В. Лелевич, обладают высокой степенью новизны.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Соискателем проведено исследование на значительном количестве экспериментального и клинического материала. Было использовано 104 белых крысы, которые были разделены на контрольную группу, группы острой алкогольной интоксикации, хронической алкогольной интоксикации, группы крыс на первые сутки и на третьи сутки отмены этанола. Была исследована кровь 13 мужчин с диагнозом «Состояние отмены алкоголя. Неосложненное. Синдром зависимости от алкоголя II стадии» и 11 мужчин, не страдающих алкоголизмом.

В ходе исследования использовались современные методы – полярографический, биохимические, лабораторные. Полученные данные обработаны надежными и современными методами статистического анализа, выбранными в соответствии с требованиями к применению статистических методов в медико-биологических исследованиях.

Полученные результаты изложены последовательно, логически обоснованы, соотнесены с данными, полученными в других исследованиях, их достоверность не вызывает сомнения.

Сформулированные в диссертационной работе А.В. Лелевич заключительные выводы и разработанные на их основании практические рекомендации являются обоснованными и достоверными, логично вытекают из результатов исследования, соответствуют цели и задачам, соотносятся с основными научными положениями, выносимыми на защиту.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Диссертация Лелевич А.В. содержит совокупность новых положений, касающихся метаболической концепции развития алкоголизма. Автором установлено нарушение утилизации кислорода тканями коры больших полушарий головного мозга и мозжечка, кислородсвязывающих свойств крови, сдвиг прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону радикалообразования в период отмены этанола, в то время как хроническая алкоголизация животных не сопровождалась подобными нарушениями. Из этого следует важная практическая значимость данного диссертационного исследования – включение в схемы лечения алкогольного абстинентного синдрома средств, способствующих более эффективной утилизации и снабжению кислородом тканей, что позволит более результативно купировать данное состояние. Диссертант помимо экспериментальных исследований

изучил и выявил нарушения кислородсвязывающих свойств крови пациентов, страдающих алкоголизмом, с состоянием отмены алкоголя, что представляет прикладной интерес для клиницистов – использование в процессе обследования пациентов данных о состоянии кислородсвязывающих свойств крови позволит оценивать выраженность расстройств, связанных с доставкой кислорода, назначить соответствующее лечение, включающее в том числе коррекцию прооксидантно-антиоксидантного состояния. Социальная значимость диссертационного исследования очевидна. Устранение гипоксии позволит ускорить снятие абстинентного синдрома, уменьшить его опасные проявления, в том числе и летальность, облегчить длительное воздержание от употребления алкоголя, что имеет важную экономическую значимость, так как снизит материальные затраты на лечение пациентов с синдромом отмены алкоголя.

Данные диссертационного исследования Лелевич А.В. внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет»), представлено 13 актов о внедрении.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования в полном объеме представлены в научной печати. В публикациях изложены основные результаты исследования, представленные в выносимых на защиту положениях.

По материалам диссертации Лелевич А.В. опубликованы 15 научных работ, из них: 4 статьи – в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь, в том числе 3 статьи единолично, 7 статей в научных сборниках материалов конференций, 4 тезиса в научных сборниках и материалах конференций, общим объемом 3,60 авторского листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

При оформлении диссертации автором соблюдены требования пп. 20-22, 24, 26 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» (в ред. Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190)

Диссертация написана хорошим литературным языком, выстроена в традиционном стиле. Структура диссертации логична, обсуждение затрагивает

все аспекты проведенного соискателем научного исследования. Диссертационная работа состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы описания материалов и методов исследований, трех глав, включающих результаты собственных исследований, главы анализа и обобщения полученных результатов, заключения с основными научными результатами диссертации и рекомендациями по практическому их использованию, списка использованных источников и приложений. Полный объем диссертации составляет 130 страниц машинописного текста, содержит 26 таблицы и 8 рисунков. Список использованных источников включает 271 наименование (104 на русском языке, 167 на иностранном). Список публикаций соискателя содержит 15 работ. Приложения занимают 13 страниц.

Содержание автореферата не превышает допустимый объем, соответствует содержанию работы, заключению и основным положениям, выносимым на защиту. К автореферату диссертации замечаний нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Научная квалификация соискателя соответствует ученой степени, на которую он претендует. Соискатель под научным руководством спланировал и выполнил научное исследование с использованием достаточного количества наблюдений. Детальный анализ результатов диссертационной работы, их научная и практическая значимость, рекомендации по практическому внедрению, оценка личного вклада автора в выполненную работу, объем научных публикаций в рецензируемых научных журналах и количество выступлений на конференциях свидетельствуют о соответствии научной квалификации Лелевич Анны Владимировны кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Замечания официального оппонента. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Лелевич Анны Владимировны «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, является законченным

исследованием на актуальную тему, соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» (в ред. Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

Ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология Лелевич Анне Владимировне можно присудить за:

1. Проведение комплексной оценки тканевого дыхания в структурах головного мозга, кислородсвязывающих свойств крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при алкогольной интоксикации и отмене этанола.

2. Установление разнонаправленных изменений дыхательной активности тканей коры больших полушарий головного мозга и мозжечка при хронической алкогольной интоксикации и отмене этанола у крыс: увеличение при хронической алкогольной интоксикации и снижение на первые и третьи сутки отмены этанола.

3. Выявление особенностей тканевого дыхания в отделах головного мозга при добавлении этанола *in vitro*: повышение скорости потребления кислорода на третьи сутки отмены этанола в тканях коры больших полушарий головного мозга и отсутствие изменений на фоне хронической алкоглизации крыс.

4. Установление механизмов нарушений утилизации кислорода при отмене этанола у крыс, включающих снижение интенсивности НАДН-зависимого дыхания и разобщения окислительного фосфорилирования.

5. Выяснение характера изменений кислородсвязывающих свойств крови при разных условиях воздействия этанола, а также его отмене у крыс: увеличение сродства гемоглобина к кислороду при острой алкогольной интоксикации, отсутствие изменений при хронической алкогольной интоксикации и увеличение сродства гемоглобина к кислороду, смещение кислотно-основного состояния в сторону алкалоза на первые и третьи сутки отмены этанола; установление развития приспособительных изменений кислородсвязывающих свойств крови к длительному действию этанола.

6. Выявление нарушений кислородсвязывающих свойств крови у пациентов, страдающих алкоголизмом, с состоянием отмены алкоголя: повышение сродства гемоглобина к кислороду, увеличение степени насыщения гемоглобина кислородом, смещение кислотно-основного состояния в щелочную сторону.

7. Выяснение особенностей кислородсвязывающих свойств крови у пациентов, страдающих алкоголизмом, с состоянием отмены алкоголя при

добавлении этанола *in vitro*, заключающееся в снижении сродства гемоглобина к кислороду.

8. Установление особенностей прооксидантно-антиоксидантного состояния эритроцитов при разных вариантах воздействия этанола, а также его отмене у крыс: снижение активности антиоксидантной системы при острой алкогольной интоксикации, отсутствие изменений при хронической алкогольной интоксикации и повышение активности процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы при отмене этанола на третьи сутки; установление развития приспособительных изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния эритроцитов к хроническому действию этанола.

Д.м.н., профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
главный научный сотрудник
Центра Мозга ГНУ «Институт физиологии
Национальной академии наук Беларуси»



С.В. Губкин

7.10.2024

