

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Кузьмина Андрея Александровича на диссертацию Потапова Петра Кирилловича на тему «Поражение легких при интоксикации продуктами пиролиза хлорсодержащих полимерных материалов (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность темы диссертационного исследования** П.К. Потапова обусловлена четырьмя современными аспектами применения в народном хозяйстве полимерных технологий. Во-первых, это повсеместное использование различных синтетических хлорсодержащих полимерных материалов, основным из которых является поливинилхлорид (ПВХ). Производство ПВХ в Российской Федерации, по разным данным, составляет от 850 до 975 тыс. тонн в год. В свою очередь, основными пластификаторами при производстве изделий из ПВХ являются хлорпарферины, которые производятся в нашей стране в количестве 500 – 600 тыс. тонн в год, содержание хлора в этих соединениях по массе доходит до 70 % как у хлорпарферины-70 (ХП-70). Вторым аспектом являются абсолютно трагические данные по количеству пожаров, которые повлекли за собой человеческие жертвы в результате воздействия на организм пострадавших продуктов горения, пиролиза или термоокислительной деструкции полимеров. В-третьих, быстрое распространение полимерных технологий и расширение номенклатуры используемых веществ привело к возникновению некоторых пробелов в данных о возникающем при пожарах токсическом поражающем факторе, что требует его более детального изучения. И наконец четвертая составляющая актуальности - это недостаточная эффективность существующих подходов к лечению тяжелых отравлений продуктами горения хлорсодержащих полимеров с развитием у пострадавших токсического отека легких. Два последних аспекта этой масштабной проблемы, находящиеся в компетенции медицинских наук, легли в основу постановки научной задачи по экспериментальному изучению особенностей поражения органов дыхания животных продуктами пиролиза хлорсодержащих полимеров (токсикологическая составляющая задачи) и оценки эффективности комплексной терапии этих поражений (фармакологическая составляющая задачи). Решение этой актуальной научной задачи, имеющей важное значение для развития направления исследований по изучению биологических эффектов пульмонотоксикантов и разработки эффективных

средств их фармакологической коррекции стало целью диссертационного исследования П.К. Потапова.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Результаты экспериментальных исследований, приведенные в тексте диссертации, являются достаточными для обоснования положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. В частности, в ходе решения первой практической задачи с использованием разработанной соискателем экспериментальной модели были определены компонентные составы продуктов термодеструкции нескольких полимеров и в качестве модельного соединения для проведения дальнейших исследований был выбран ХП-70, токсичность продуктов пиролиза которого была также определена в ходе экспериментов. В ходе исследований было установлено, что при пиролизе навески ХП-70 массой 9,0 г  $Cl_{50}$  этого соединения при тридцатиминутной экспозиции составляет  $85 \text{ г/м}^3$ . Результаты этого этапа работы обосновывают первый вывод и первый пункт практических рекомендаций. Затем, автором была проведена сравнительная оценка токсикологических характеристик продуктов пиролиза ХП-70 при сочетанном и раздельном воздействии на организм лабораторных животных, а также экспериментальное сравнение токсических эффектов ХП-70 и хлора, полученного химическим путем. Результаты этих исследований содержат большой массив данных, полученных с использованием различных биохимических, иммунологических, цитологических и др. методов, и являются экспериментальным обоснованием первого и второго положений, выносимых на защиту, второго, третьего и четвертого выводов. Фармакологическая часть исследования представляет собой решение задачи по экспериментальной оценке эффективности комплексной фармакологической коррекции токсического отека легких, вызванного интоксикацией продуктами пиролиза ХП-70. В ходе экспериментов была проведена оценка терапевтической эффективности различных комбинаций нормобарической оксигенации (30 % кислородно-воздушная смесь, 1 ата, 30 мин), ацизола (60 мг/кг), преднизолона (5 мг/кг), золетила (50 мг/кг), цитофлавина 200 мг/кг при ингаляционном отравлении модельных биообъектов продуктами пиролиза ХП-70 в концентрациях  $1,0 LC_{50}$  и  $1,5 LC_{50}$ . Полученные в результате опытов данные легли в основу третьего положения, выносимого на защиту, позволили сформулировать три вывода (с пятого по седьмой), а также стали обоснованием второй практической рекомендации.

Таким образом, все сформулированные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах анализа и интерпретации экспериментального



материала, который изложен в тексте диссертации и по своей сути представляет практический результат решения задач настоящей работы.

**Достоверность полученных результатов и выводов** сомнений не вызывает, поскольку работа выполнена на достаточно репрезентативной выборке лабораторных животных (1200 белых нелинейных крыс-самцов) с использованием современных токсикологических, физиологических, биохимических, цитологических, иммунологических и фармакологических методов исследования, а также общепринятых подходов к статистической обработке экспериментальных данных. Апробация результатов диссертационного исследования была проведена в ходе выступления с докладами на четырех научно-практических конференциях, о чем имеются сведения во введении.

**Научная новизна исследования** состоит прежде всего в том, что с использованием разработанной автором экспериментальной модели впервые была проведена количественная оценка токсичности продуктов пиролиза ХП-70 при ингаляционной аппликации, в результате которой было установлено, что ведущая роль в поражении органов дыхания модельных биообъектов принадлежит хлороводороду. Кроме этого, с использованием современных иммунологических методов оценки уровня про- и противовоспалительных цитокинов, было впервые показано, что воспалительный процесс в легких животных, отравленных продуктами пиролиза ХП-70, развивается значительно медленнее (только через 3 ч после воздействия токсиканта), чем при отравлении хлором в аналогичных условиях (воспаление в данном случае развивалось в течение 6 минут). Впервые была экспериментально подтверждена лечебная эффективность применения золетила и цитофлавина на фоне стандартной этиотропной терапии острой тяжелой интоксикации продуктами пиролиза ХП-70 в концентрациях, превышающих среднесмертельные (ацизол и кислород).

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Теоретическую ценность для науки представляют полученные в ходе работы данные о компонентном составе продуктов термодеструкции различных хлорсодержащих полимеров, а также результаты медико-биологической оценки вклада различных токсикантов, образующихся при пиролизе хлорпарферинов, в симптоматическую картину и динамику развития токсического процесса (в том числе влияние на сроки развития токсического отека легких). Полученные результаты удовлетворительно согласуются с современными научными данными о различиях в патогенетических механизмах пульмонотоксического действия этих токсикантов и могут быть использованы при планировании и проведении дальнейших исследований в этом направлении.

Практическая значимость результатов исследования в первую очередь (если исходить их хронологии их достижения) заключается в том, что автором была разработана экспериментальная модель для изучения неблагоприятного воздействия на организм биообъектов продуктов термодеструкции полимеров при ингаляционной аппликации. Использованный подход отличается простотой и эффективностью технических решений, а также достаточно высокой пропускной способностью методики. Следует отметить, что автор справился с достаточно непростой задачей, поскольку исследования ингаляционной токсичности всегда сопряжены с максимальными сложностями как в процессах перевода изучаемых токсикантов в газообразное агрегатное состояние (газ, пар, аэрозоль или их смеси), так и в процедурах обеспечения контролируемого воздействия токсического фактора на животных при обязательном соблюдении требований безопасности для экспериментатора. Разработанная модель может быть с успехом использована при проведении аналогичных экспериментальных работ.

Однако главная практическая ценность работы заключается в том, что была экспериментально доказана перспективность применения седативных препаратов и антигипоксантов в качестве реализации двух подходов к снижению кислородного запроса организма при отравлении изучаемыми токсикантами. Полученные в ходе работы данные об эффективности применения золетила и цитофлавина на фоне использования стандартной этиотропной терапии при поражении продуктами термодеструкции ХП-70 позволяет рекомендовать этот подход для дальнейшего изучения с целью включения в общую схему лечения пораженных продуктами горения при пожарах.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Во-первых, результаты диссертационного исследования П.К. Потапова (как теоретические, так и разработанную экспериментальную модель) целесообразно использовать в научно-исследовательской деятельности, направленной на создание медицинских средств защиты от поражающего действия токсикантов, образующихся при термодеструкции хлорсодержащих полимеров. Типовой ситуацией для возникновения такого типа поражения людей являются пожары, в том числе, на объектах инфраструктуры вооруженных сил, поэтому такие исследования будут всегда актуальны. Результаты фармакологической части работы могут использоваться как научный задел при постановке новых НИР по совершенствованию подходов к терапии токсического отека легких, вызванного продуктами горения полимеров, в том числе по расширению показаний к применению седативных средств и антигипоксантов, а, возможно, и работ по созданию



новых комбинированных фармакологических средств в удобной для экстренного применения лекарственной форме. Безусловно полезным будет включение полученных в рамках работы материалов в различные учебные программы по специальности «токсикология».

#### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертация построена традиционно, изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части (три главы, из которых: первая – обзор литературы, вторая – описание материалов и методов, третья – результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 16 рисунками. Структурные элементы диссертации соответствуют требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

*Во введении* обоснована актуальность темы исследования и описана степень ее разработанности, сформулирована цель и приведены задачи, решение которых было необходимо для достижения поставленной цели, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, изложены данные об апробации и реализации результатов исследования, оценен личный вклад автора в выполнение работы.

*Глава 1 (Обзор литературы)* посвящена рассмотрению и анализу отечественных и зарубежных литературных данных о поражающем действии токсичных продуктов пиролиза хлорсодержащих полимеров, механизмах развития их биологических эффектов и современных подходах к лечению последствий воздействия этих токсичных веществ на организм. На основании результатов анализа литературы автор высказывает гипотезу о том, что фармакологическая коррекция кислородного запроса тканей за счет седации и поддержание энергетического обмена путем применения антигипоксантов являются перспективными подходами к повышению эффективности терапии тяжелых отравлений рассматриваемыми токсикантами. Для доказательства этой гипотезы были спланированы и проведены экспериментальные исследования, описанные в следующих главах.

*Глава 2 (Материалы и методы исследования)* содержит достаточно подробное описание дизайна и объема проведенных экспериментов. Автором указано, что они были проведены с разрешения локального Этического комитета и отмечено, что при проведении работ были соблюдены требования по гуманному обращению с лабораторными животными. Приведенная информация о применявшихся методах медико-биологических исследований, использованных хлорсодержащих полимерах и фармакологических препаратах, приборах и оборудовании достаточна для воспроизведения результатов исследования.

*Глава 3 (Результаты собственных исследований)* состоит из шести параграфов, в каждом из которых изложены результаты отдельных в целом логически самостоятельных блоков экспериментов. Однако, по моему мнению, такая структура не совсем удачна, поскольку результаты экспериментальных исследований, изложенные в разных параграфах, несопоставимы по объему, что затрудняет восприятие и анализ материала. Более логичным было бы разделить весь материал на три части в соответствии с тремя решаемыми задачами.

Глава начинается с экспериментального обоснования выбора модельного токсиканта. В результате эксперимента было показано, что при пиролизе пяти различных хлорсодержащих полимера (ХП-70, поливинилхлорида мягкого пластифицированного, пенополистирола самозатухающего, поливинилхлорида твердого непластифицированного и хлоркаучука) наибольшие концентрации хлороводорода образовывались при деструкции ХП-70, поэтому именно этот полимер был выбран в качестве модельного вещества для дальнейших исследований.

Далее приведены результаты токсикометрической оценки продуктов пиролиза ХП-70, средняя смертельная концентрация которых для крыс составила  $85 \pm 10 \text{ г/м}^3$  при тридцатиминутной экспозиции и регистрации летальных исходов в течение 3 сут.

Исследование токсического действия продуктов пиролиза ХП-70 в концентрации  $LC_{50}$  на организм модельных биообъектов, результаты которого приведены далее по тексту, показало, что изучаемое воздействие вызывает нарушение структуры и функции дыхательной системы крыс вплоть до развития токсического отека легких. При этом отмечали рост показателя «легочный коэффициент», гистологические признаки отека интерстиция, увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. У отравленных животных наблюдали брадикардию и брадипноэ вплоть до 3-х суток после воздействия изучаемых токсикантов.

Для уточнения вклада различных компонентов продуктов пиролиза ХП-70 в симптоматику и динамику токсического процесса автором был проведен следующий блок экспериментов, результаты которых доказали основную роль хлороводорода в развитии интоксикации. Результаты сравнительной оценки пульмонотоксического действия продуктов пиролиза ХП-70 и газообразного хлора в концентрациях  $1,5 LC_{50}$  показали разную скорость развития симптоматики, в том числе отека легких (воздействие хлора вызывает его в более ранние сроки), что, по мнению автора, является следствием различия в механизмах действия хлора в ионной и молекулярной форме на азрогематический барьер.

Результаты фармакологических исследований, проведенных в рамках настоящей работы, представлены в отдельном параграфе. В начале этого экспериментального блока



автором была исследована эффективность применения ацизола (60 мг/кг однократно внутримышечно) и кислорода ( $F_iO_2=0,3$ ; 1 ата, 30 мин, однократно) при терапии поражений легких у животных, вызванных воздействием продуктов пиролиза ХП-70. Эксперименты показали отсутствие значимого влияния этих фармакологических средств как на нормализацию значений легочного коэффициента, так и на выживаемость животных после оцениваемого воздействия. Также не получила экспериментального подтверждения эффективность применения преднизолона (5 мг/кг однократно внутримышечно), поскольку препарат не предотвращал развитие токсического отека легких у модельных биообъектов, отравленных изучаемыми токсикантами. Несмотря на отрицательный результат применение ацизола и кислорода было использовано автором в качестве базовой терапии при проведении дальнейших исследований эффективности фармакологической коррекции (снижения) кислородного запроса организма и купирования оксидативного стресса как подходов к патогенетической терапии отравлений продуктами пиролиза ХП-70. В результате экспериментов было показано, что применение золетила (в суммарной дозе 50 мг/кг, подкожно в течение 12 ч после воздействия токсикантов) и цитофлавина (в суммарной дозе 200 мг/кг по янтарной кислоте, внутривенно) приводило к значимому увеличению выживаемости, снижению легочного коэффициента, нормализации газового состава крови и восстановлению гистоархитектоники паренхимы легких у животных после поражения продуктами пиролиза ХП-70.

В заключении автор подводит итоги исследования, обсуждает полученные экспериментальные данные с позиций современных знаний о патогенезе поражающего действия рассматриваемых токсикантов и механизмов развития лечебных эффектов исследованных фармакологических препаратов. Проведенный анализ позволил автору провести четкие параллели между данными литературы и результатами собственных исследований, которые послужили весомыми аргументами в обосновании положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в конце работы. В целом, содержание заключения свидетельствует об умении автора критически осмыслить и адекватно интерпретировать научные теоретические данные и практические результаты, а также найти взаимосвязь между ними.

Текст диссертации завершается семью выводами и двумя практическими рекомендациями. Список литературы, включает 185 источников (127 на русском языке и 58 - на иностранных).

Автореферат изложен на 24 страницах, его содержание и структура полностью соответствует основным положениям диссертации. Автореферат хорошо иллюстрирован,

содержит 6 таблиц и 12 рисунков. Оформление автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Содержание выполненного П.К. Потаповым исследования достаточно полно отражено в 10 печатных работах, в том числе в 4 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Личный вклад автора в выполнении диссертационного исследования следует оценить как высокий.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, оценка ее завершенности.**

В целом, рецензируемая работа является завершенным научно-квалифицированным трудом. Диссертационное исследование можно охарактеризовать как грамотно спланированную и прилежно выполненную работу, логика которой прослеживается от определения цели и задач до формирования заключения, выводов и рекомендаций. К достоинствам работы можно отнести наличие большого объема экспериментальных данных, которые составляют весьма целостный материал. Вместе с тем, во время ознакомления с диссертацией возникли следующие замечания:

1. Вместо классического для токсикологии использования понятия внешней ингаляционной дозы ( $LC_{t50}$ ) автором был избран подход к представлению данных об ингаляционной токсичности изучаемых веществ в виде средних смертельных концентраций ( $LC_{50}$ ), выраженных в разных единицах ( $г/м^3$ , ppm) при достаточно неоднозначной экспозиции в 30 мин, что наряду с использованием нестандартного срока регистрации гибели животных (3 суток) существенно усложнило восприятие экспериментального материала.

2. Не совсем понятен использованный в работе алгоритм расчета средней смертельной концентрации продуктов пиролиза ХП-70. Автор утверждает (стр. 56), что в течение 30 мин в ингаляционной камере фактическая концентрация HCl линейно снижается (данные о динамике этого изменения в тексте не приведены), однако для определения  $LC_{50}$ ,  $г/м^3$  используется номинальная концентрация продуктов пиролиза, рассчитанная для каждой из навесок ХП-70 и являющаяся константой для каждого опыта. Вполне логичным было бы проводить расчеты по концентрации основного компонента продуктов пиролиза ХП-70 – HCl, данные о фактической концентрации которого в ингаляционной камере измерялись с достаточной точностью и периодичностью.



3. При оценке эффективности применения четырех препаратов (ацизол, кислород, золетил и цитофлавин) для терапии поражений продуктами пиролиза ХП-70 автор использует метод статистического сравнения количественных параметров состояния организма крыс после интоксикации на фоне проводимого лечения и без него. Такой подход вполне соответствует принципам доказательности, однако, в данной ситуации существенную научную ценность представляет ответ на вопрос о вкладе каждого из этих фармакологических средств в их суммарную эффективность. Получить этот ответ можно было бы с использованием метода полного факторного эксперимента, чего, к сожалению сделано не было.

Высказанные замечания не носят принципиального характера, не снижают научной и практической ценности работы и не умаляют общей положительной оценки диссертации, вместе с тем к автору есть несколько вопросов, которые представляется целесообразным обсудить в ходе дискуссии:

1. Чем обоснован выбор срока в трое суток для оценки летальность после отравления продуктами пиролиза изучаемых полимеров?

2. Почему экспозиция при ингаляционном воздействии модельных токсикантов на организм животных составляла 30 минут? Как этот параметр соотносится с характеристиками типовых сценариев пожаров и будут ли воспроизведены полученные Вами результаты при более длительных экспозициях и меньших концентрациях токсикантов?

3. Продукты пиролиза ХП-70, выбранного Вами в качестве модельного образца хлорсодержащих полимеров, содержат СО и HCl в соотношении 1/28. Насколько справедливыми будут полученные Вами результаты эффективности терапии для полимеров с иным компонентным составом продуктов термодеструкции?

4. Почему сравнение токсического действия продуктов пиролиза ХП-70 и хлороводорода проводили при уровне концентраций 1,0 LC<sub>50</sub>, а ХП-70 и хлора – на уровне 1,5 LC<sub>50</sub>?

5. В ходе исследования Вами было показано отсутствие лечебной эффективности применения ацизола и кислорода при отравлении продуктами пиролиза ХП-70. С какой целью Вы продолжили использовать эти препараты при проведении оценки эффективности золетила и цитофлавина?

6. Какой, по Вашему мнению, вклад в лечебный эффект комбинации (ацизол, кислород, золетил и цитофлавин) принадлежит каждому из препаратов в выбранной схеме лечения поражений продуктами пиролиза ХП-70?

### **Заключение.**

Диссертация Потапова Петра Кирилловича на тему «Поражение легких при интоксикации продуктами пиролиза хлорсодержащих полимерных материалов (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по экспериментальному обоснованию подходов к повышению эффективности терапии отравлений продуктами пиролиза хлорсодержащих полимеров на основании результатов исследования особенностей поражения органов дыхания этими токсикантами, имеющей существенное значение для развития токсикологии, а также фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, объему и качеству исследований, научной новизне и практической значимости результатов, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций работа полностью соответствует требованиям п. 9, абзац 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 30.06.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

### **Официальный оппонент**

Старший научный сотрудник 22 отдела 2 управления научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «ГНИИИ ВМ» Министерства обороны Российской Федерации

доктор медицинских наук  
«23» августа 2021 г.

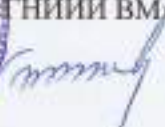


А.А. Кузьмин

195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4, ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ  
Телефон: 8(812)-775-02-41; факс: 8(812)-775-02-41 Эл. почта: gniiivm\_1@mil.ru

Подпись А.А. Кузьмина заверяю  
Ученый секретарь диссертационного совета ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ  
доктор медицинских наук профессор

«24» августа 2021 г.



А.В. Степанов