

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Бортниковой Анны Константиновны на тему
«Патофизиологические механизмы нарушений промежуточного
углеводного обмена головного мозга при формировании стойкого влечения к
этанолу (экспериментальное исследование)», предоставленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа А.К. Бортниковой посвящена изучению патофизиологических механизмов развития нарушений углеводного обмена в тканях головного мозга, возможной их обратимости и влияния данных изменений на важнейший компонент алкогольного синдрома – влечение к алкоголю. Одновременно в работе исследуется возможность его подавления. Актуальность работы имеет несомненные медицинский и социальный аспекты. В последнее время накоплено немало данных о изменениях активности различных нейромедиаторных систем в структурах головного мозга, в частности лимбической системы, при формировании алкогольной зависимости. Однако до сих пор нет полной картины метаболических изменений в нейронах, лежащих в основе сохранения устойчивого влечения к этанолу. Существующие в научной литературе факты свидетельствуют, что при хроническом алкоголизме энергетическими резервами организма служат кетоны, образующиеся из экзогенного этанола с помощью альдегидокисляющих ферментов. Отсутствие поступления этанола лишает организм энергетического субстрата, эндогенный синтез которого требует больше энергии, чем та, которая запасена в нем, что в условиях дефицита глюкозы может усугублять влечение к алкоголю. В клинической наркологии больным в состоянии острого алкогольного отравления, с целью устранения энергетического голода мозга, внутривенно вводят растворы глюкозы. Однако до настоящего времени отсутствуют данные о возможной роли нарушений

углеводного обмена в формировании биологической мотивации к употреблению этанола, не исследована возможность обратимости метаболических изменений в клетках головного мозга. Соответственно, имеющиеся в литературе данные не отвечают на принципиальный вопрос о вкладе нарушений промежуточного углеводного обмена в патогенезе стойкого влечения к этанолу, как формы поведения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Цель и задачи диссертационной работы обоснованы и ясно сформулированы.

Исследование А.К. Бортниковой было сфокусировано на изучении в эксперименте патогенетических механизмов нарушений промежуточного обмена углеводов в головном мозге и возможности их метаболической коррекции в условиях сформированного стойкого влечения к алкоголю.

В связи с этим в задачи работы входило:

1. изучение гедонических свойств глюкозы и особенностей ее усвоения тканями головного мозга у животных со сформированной алкогольной зависимостью;
2. оценка взаимосвязи выраженности кетоза и степени влечения к этанолу в процессе формирования алкогольной зависимости;
3. установление возможности обратимости нарушений углеводного обмена у животных в условиях хронической алкоголизации и их динамики в условиях долговременной патогенетической коррекции;
4. выявление резервных возможностей углеводного обмена в тканях головного мозга у животных со сформированной алкогольной зависимостью;
5. усовершенствование схемы патогенеза формирования стойкого влечения к этанолу на основании перестройки углеводного и энергетического обмена в головном мозге.

Структура и объем диссертации

Структура построения диссертационного исследования логична и соответствует поставленным задачам. Работа А.К. Бортниковой построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, методов и материалов исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 155 страницах, иллюстрирована 21 рисунком и 15 таблицами.

Во введении автор излагает актуальность работы, не вызывающую сомнений, так как нет единой патогенетической концепции формирования и удержания стойкого влечения к этанолу в структуре алкогольной зависимости. Нет однозначных данных о связи нарушений внутриклеточного метаболизма тканей головного мозга и формирования патологического мотивационного поведения.

В главе 1 «Обзор литературы» автор критически проанализировал известные достижения других исследователей по проблемам, связанным с патофизиологическими и биохимическими механизмами формирования картины алкогольной зависимости. Следует особо отметить разделы обзора литературы, уточняющие механизмы альтерирующего действия этанола и его метаболитов на ткани различных отделов головного мозга. Обзор литературы содержит анализ современных научных данных, включая результаты исследований за последние годы. Обзор дает ясное представление как об эволюции научного знания в данной области, так и о современном состоянии проблемы.

В главе 2 «Материалы и методы» представлена детальная информация о том, как строилась экспериментальная работа, обоснован выбор используемых подходов и методов. Очевидно, что прогресс в изучении данной проблемы может быть обеспечен на стыке отраслей знаний –патологической физиологии, патоморфологии, биохимии, неврологии и психиатрии. Поэтому использование разноплановых патофизиологических, поведенческих, биохимических и гистоэнзимологических методов является безусловно оправданным для решения поставленных задач. Диссертационная работа отличается хорошо продуманной схемой экспериментов. Для изучения степени влечения к этанолу на разных

этапах эксперимента была использована классическая модель «свободный выбор», наиболее адекватно отражающая патологическое мотивационное поведение при сформированной алкогольной зависимости.

Результаты исследований изложены в 3 главах, где в лаконичной форме наглядно представлены данные, полученные в ходе исследования соответственно этапам выполнения эксперимента, выполнены все поставленные исследователем задачи.

В главе «Анализ и обобщение результатов исследования» дан полный и многосторонний анализ полученных данных с привлечением современных литературных данных. Автор не только анализирует возможные механизмы полученных эффектов, но и выдвигает собственную гипотезу причинно-следственных связей между нарушениями промежуточного обмена углеводов и формированием патологического устойчивого влечения к этанолу.

Выводы работы не вызывают сомнения, соответствуют поставленным задачам, обоснованы, базируются на результатах, представленных в соответствующих разделах диссертации. На их основании базируются и практические рекомендации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность полученных результатов обеспечена научным подходом для организации серии последовательных экспериментов, применением современных средств и методов выполнения исследования. Используются адекватные методы документирования результатов, математического аппарата и программного обеспечения для статистической обработки данных. Объем материала является достаточным, проведен его объективный анализ.

В качестве новых научных результатов получены оригинальные данные о нарушениях промежуточного обмена углеводов в различных отделах головного мозга при сформированной алкогольной зависимости. В ходе работы впервые:

1. показана целесообразность использования в эксперименте у алкогользависимых животных показателей артериовенозной разницы

- (АВР) по глюкозе для головного мозга и всего организма для оценки способности к утилизации глюкозы;
2. проведен сравнительный гистоэнзимологический анализ активности ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в префронтальной коре, центральном ядре миндалевидного тела и медиальном отделе прилежащего ядра до и после патогенетической коррекции алкогольной зависимости;
 3. выявлены особенности патогенеза формирования стойкого влечения к этанолу в хроническом эксперименте, в основе которых лежат причинно-следственные взаимосвязи между состоянием промежуточного обмена глюкозы, перестройкой внутриклеточного метаболизма в головном мозге и степенью влечения к алкоголю;

Научные выводы обоснованы и полностью согласуются с данными экспериментов. Проведенное исследование позволило автору по-новому взглянуть на механизм формирования устойчивого влечения к этанолу как форму поведения, отражающую витальную потребность организма в этаноле как энергетическом субстрате. Автором установлена возможность восстановления нарушений углеводного и энергетического обмена головного мозга путем повышения утилизации глюкозы головным мозгом и нормализации активности ферментов (ЛДГ, СДГ) в условиях кратковременной и долговременной (тридцатидневной) углеводной нагрузки. В работе сформулирована и доказана новая гипотеза о метаболических механизмах формирования устойчивого влечения к этанолу.

Представленные результаты важны для обоснования дифференцированного подхода к коррекции кетоза, сопровождающего абстинентный синдром при хронической алкоголизации, путем длительной метаболической коррекции гликемии, направленной на нормализацию углеводного и энергетического обмена головного мозга и уменьшение степени влечения к этанолу в долгосрочном периоде.

Замечания:

1. в начале глав 4 и 5 содержится характеристика выборок групп крыс и особенности организации эксперимента, которые уже были подробно описаны в разделе «Материалы и методы»;
2. Глава 5, помимо основных данных, содержит много описания результатов, которое логичнее было бы отразить в главе «Анализ и обобщение результатов исследования»;
3. при описании групп контроля автор использует в разных разделах термины «здоровые», «животные до алкоголизации», не выдерживая унификации терминологии;
4. в списке литературы много работ до 2015 года.

Данные замечания ни в коей мере не снижают качество диссертационного исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации, носят рекомендательный характер и могут быть учтены автором в дальнейших исследованиях и публикациях.

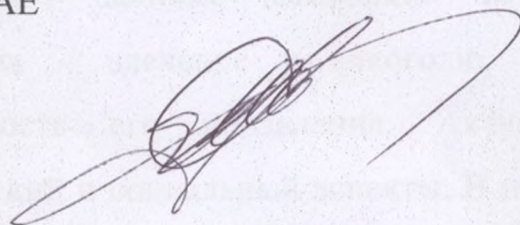
Заключение.

Диссертация Бортниковой Анны Константиновны «Патофизиологические механизмы нарушений промежуточного углеводного обмена головного мозга при формировании стойкого влечения к этанолу (экспериментальное исследование)» является научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. Работа имеет и теоретический, и практический интерес: проведен сравнительный анализ нарушений промежуточного обмена углеводов до и после патогенетической коррекции алкогольной зависимости. Получены новые знания о патогенезе такого важнейшего компонента алкоголизма, как устойчивое влечение к алкоголю. Данная диссертация является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности темы исследования, методическому уровню, новизне и практической значимости полученных результатов, обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемых к

кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, заведующий отделением хирургии №2 Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.03.03), профессор, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, академик РАЕ



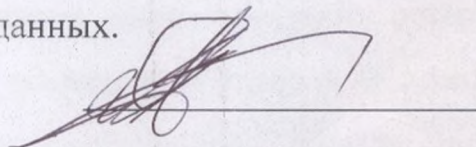
В. Ю. Михайличенко

Телефон (3652) 55-49-11

Электронный адрес office@csmu.strace.ru

Почтовый адрес: Российская Федерация, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

Официальный оппонент д.мед.н., профессор В.Ю.Михайличенко согласен на автоматизированную обработку персональных данных.



Подпись профессора В.Ю.Михайличенко заверяю

Проректор по научной деятельности

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

профессор



Кубышкин А.В.