



**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Заместитель директора  
по научной работе  
ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДМЗ»  
д.м.н., профессор  
М.Л. Рогаль

« 5 » марта 2020г.

**ОТЗЫВ**

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Костровой Таисии Александровны на тему «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция» (экспериментальное исследование), представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности токсикология – 14.03.04**

**Актуальность темы диссертационной работы.**

Острые заболевания химической этиологии в Российской Федерации остаются серьезной медико-социальной проблемой, т.к. встречаются в основном у лиц работоспособного возраста, сопровождаются достаточно высокой летальностью и нередко инвалидизацией пострадавших. По данным Федеральной службы государственной статистики за 2017 г. показатель заболеваемости в РФ в группе «травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» составляет 88,2 на 1000 населения.

В структуре острых экзотоксикозов ведущее место занимают отравления нейротоксикантами, при этом у значительного количества пострадавших отмечают интоксикации тяжелой степени.

В настоящее время накоплено достаточно сведений о патогенетических механизмах острых отравлений нейротоксикантами, выявленных на раннем стационарном этапе заболеваний, а также о клинической симптоматике и лечении этих экзотоксикозов.

Однако практически не освещен вопрос о пост стационарных проявлениях отсроченного нейротропного действия. Имеются отдельные работы, касающиеся развития у лиц, перенесших острую интоксикацию веществами нейротоксического действия, астенического синдрома, энцефалопатии и других нарушений центральной нервной системы. Патогенетические механизмы отдаленных последствий воздействия на нервную систему веществ, обладающих

Вх. № 86  
«12» 03 2020г.  
ФГБУН ИТ ФМБА России

нейротоксическим действием, изучены не достаточно, отсутствуют данные о патогенетически обоснованных лечебных мероприятиях при них.

Рядом исследователей показана роль нарушений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови в патогенезе острых отравлений на раннем этапе интоксикации. При этом сведения о роли этих систем организма, в патогенезе отдаленных последствий повреждения ЦНС носят единичный характер

На современном этапе отсутствуют информативные критерии оценки нарушений деятельности ЦНС и степени повреждения нервной ткани в отдаленном периоде острых отравлений нейротоксикантами, что затрудняет возможность проведения их оптимизированного лечения.

Работа Костровой Т.А.. направлена на разрешение именно этих вопросов, что и определяет ее актуальность для токсикологии.

### **Связь работы с планом соответствия отраслей науки и народного хозяйства.**

Диссертационная работа Костровой Таисии Александровны на тему «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико - биологического агентства» в рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (1015-2020 годы)»

### **Новизна исследования и полученных результатов.**

В диссертационном исследовании автором впервые в эксперименте изучены отдаленные последствия поражения мозга при острых отравлениях препаратами различных фармакологических групп (тиопенталом натрия и фенилкарбаматом), обладающих нейротоксическим действием. Впервые установлено, что через 1 и 3 месяца после затравки указанными препаратами лабораторных животных изменения биохимических показателей, поведенческих и когнитивных функций носят однонаправленный характер. Продемонстрировано, что в отдаленном периоде изучаемых острых отравлений одним из повреждающих механизмов тканей головного мозга является активация процессов перекисного окисления липидов, реализуемая через месяц после отравления преимущественным преобладанием первичных, а через 3 месяца - вторичных продуктов перекисного окисления липидов на фоне сниженной активности ферментов антиоксидантной системы крови. Впервые автором высказано мнение о том, что увеличение

активности ферментов энергетического обмена следует рассматривать как адаптивную реакцию организма на повышение потребности в макроэргических соединениях для обеспечения восстановительных процессов в тканях мозга. В процессе проведения исследований установлено, что изменения изучаемых показателей в крови лабораторных животных имеют однонаправленные изменения с одноименными параметрами в тканях головного мозга. Выявлено, что нарушения двигательных, поведенческих и когнитивных функций лабораторных животных в отдаленном периоде острых отравлений<sup>1</sup> нейротоксикантами обусловлено нарушением баланса нейротрофических факторов головного мозга. Автором доказано, что для коррекции нарушений системы глутатиона и перекисного окисления липидов, баланса нейротрофических факторов в отдаленном периоде острых отравлений нейротоксикантами целесообразно использовать вещества, обладающие антиоксидантными, антигипоксантами и нейропротекторными свойствами.

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

Научная значимость результатов представленного исследования, заключается в расширении представлений о патогенезе поражения центральной нервной системы в отдаленном периоде острых отравлений веществами, обладающими нейротоксическим действием, полученных на основании комплексного исследования показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови, нейротрофических факторов, а также интегральных показателей деятельности ЦНС - поведенческих и когнитивных функций лабораторных животных. Автором определены информативные биохимические показатели крови, которые могут быть использованы в клинической практике для диагностики и определения тяжести поражения ЦНС в отдаленном периоде острых отравлений нейротоксикантами. Экспериментально обоснована целесообразность применения фармакологических препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксантами и нейропротекторным действием, улучшающих энергетический обмен в тканях головного мозга, для коррекции нарушений ЦНС в отдаленном периоде острых отравлений веществами нейротоксического действия.

#### **Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации**

Исследования, проведенные диссертантом, выполнены на достаточном числе экспериментальных наблюдений (304 белых беспородных крысы). Для моделирования последствий острых отравлений были использованы препараты разных фармакологических групп – тиопентал натрия и фенилкарбамат, обладающие

нейротоксическим действием Автором использованы современные клинико-лабораторные методы исследования, адекватные поставленным задачам. Результаты, полученные в ходе исследования, обработаны с применением современных методов статистики, что дало возможность автору получить объективную и достоверную информацию. Все это позволило соискателю достаточно аргументировано и убедительно обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений работы, в полной мере отражают основные результаты выполненного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

Представленный автором диссертационный материал иллюстрирован таблицами.

Автореферат диссертации Костровой Таисии Александровны на тему «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция»

полностью соответствует содержанию диссертационной работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. В нем отражено содержание исследования и полученные результаты. Выводы, представленные в автореферате, полностью соответствуют таковым, приведенным в диссертации.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования Костровой Т.А. нет. Следует отметить, что в современной медицинской литературе корректным считается употребление термина «статистически значимо» вместо «достоверно». Автор изучал поражение ЦНС в отдаленном периоде острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, поэтому в научно-практических рекомендациях следует говорить о диагностических и лечебных мероприятиях именно при этих патологиях и не переносить их на «различные нейротоксиканты», которые представлены большим ассортиментом веществ, обладающих различными механизмами патогенеза.

В диссертации имеет место некоторая перегруженность таблицами. На наш взгляд, результаты, представленные в таблицах 5, 6, 7, 8, 21 и 22 целесообразно было бы представить в графическом изображении. Вместе с тем, указанные замечания не снижают ценности диссертационной работы и существенно не влияют на ее качество.

### **Заключение**

Диссертационная работа Костровой Таисии Александровны на тему «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция»

(экспериментальное исследование), является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача токсикологии Расширение представлений о поражении центральной нервной системы в отдаленном периоде острых отравлений нейротоксикантами и его фармакологическое лечение.

Диссертационная работа Костровой Т.И. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.04 – токсикология

Отзыв обсужден на совместном заседании сотрудников научного отделения лечения острых отравлений и Проблемно-плановой комиссии № 6 «Экзо и эндотоксикозы» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Департамента здравоохранения города Москвы», а также сотрудников Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический токсикологический центр» Федерального медико-биологического агентства России, утвержден единогласно (Протокол № 2 от 2 марта 2020г).

Научный консультант отделения острых отравлений и сомато-психиатрических расстройств  
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
д.м.н., профессор

  
К.К.Ильяшенко

Подпись д.м.н., профессора К.К. Ильяшенко заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
д.м.н.

«5» марта 2020 г.

  
  
Г.В. Булава

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129090, город Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3 тел.: +7(495)680-41-54,  
e-mail: [info@sklifos.ru](mailto:info@sklifos.ru)