

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.005.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТОКСИКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06.06.2024 № 15

О присуждении Лоладзе Александре Тариеловичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности клинического течения и интенсивной терапии острого отравления метадонном» по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, принята к защите 01 апреля 2024 года (протокол заседания № 14) диссертационным советом 68.1.005.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 1 (Приказ Рособрнадзора от 10.09.2010 №2296-576, Приказ Министерства науки и высшего образования от 03.06.2021 №561/нк).

Соискатель Лоладзе Александре Тариелович, 11 мая 1980 года рождения.

В 2004 году соискатель окончил Тбилисский государственный медицинский университет (диплом о высшем образовании TSMU № 103676 от 25 июня 2004 года) с присуждением квалификации «Врач» по специальности «Лечебное дело». Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки (Рособрнадзор), письмом от 29.08.2007 № 02-034338/н-а, документ об образовании (диплом серии TSMU № 103676), выданный Лоладзе Александре

25 июня 2004 года Государственным медицинским университетом Тбилиси, Грузия, признан в Российской Федерации в качестве документа о высшем профессиональном образовании с присуждением квалификации «Врач» по специальности «Лечебное дело».

В 2006 году соискатель освоил основную профессиональную образовательную программу ординатуры в государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (дубликат диплома об окончании ординатуры 107827 009795, выдан 15 марта 2022 года федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург), с присвоением квалификации Врач-токсиколог. В 2008 году освоил основную профессиональную образовательную программу ординатуры в государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (дубликат диплома об окончании ординатуры 107827 009794, выдан 15 марта 2022 года федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург), с присвоением квалификации Врач-анестезиолог-реаниматолог.

С 2008 года по 2023 год Александре Тариелович работал в отделении реанимации и интенсивной терапии, а с 2023 года по настоящее время работает научным сотрудником отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский

институт скорой медицинской помощи им. И.И. Джанелидзе» (ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе и договором по прикреплению для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», переименованном в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» на основании приказов Федерального медико-биологического агентства от 23.04.2020 г. №24у, от 25.05.2020 г. №31у.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент (3.3.4. Токсикология), **Лодягин Алексей Николаевич**, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел клинической токсикологии, руководитель;

доктор медицинских наук, доцент (3.1.12. Анестезиология и реаниматология), **Батоцыренов Баир Васильевич**, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел клинической токсикологии, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Чепур Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, начальник института;

Кондратьев Анатолий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория нейропротекции и нейрометаболических нарушений, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», в своем положительном отзыве, подписанном **Ильяшенко Капиталиной Константиновной**, доктором медицинских наук, профессором (3.3.4. Токсикология), отделение острых отравлений и соматопсихических расстройств, научный консультант и **Поцхверия Михаилом Михайловичем**, доктором медицинских наук (3.1.12. Анестезиология и реаниматология), отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, заведующий

указала, что диссертационная работа Лоладзе Александре Тариеловича на тему: «Особенности клинического течения и интенсивной терапии острого отравления метадоном» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача токсикологии – уточнены патогенетические механизмы острых отравлений метадоном, разработаны алгоритмы лечения больных с указанной патологией. Диссертационная работа полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 26.01.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор А.Т. Лоладзе заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертаций, 3 статьи в других изданиях и 7 докладов на научно-практических конференциях, федеральные клинические рекомендации «Острые отравления опиоидными наркотическими веществами», одобренные Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации – протокол от 03.06.2022 г. №21, размещенные на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации – https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/743_1.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Авторский вклад соискателя состоял в непосредственном участии на всех этапах выполнения научной работы, включая получение исходных данных, обработку и интерпретацию полученных результатов, подготовку публикаций, написание диссертации и автореферата.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Лоладзе, А.Т.** Сравнительная оценка влияния налоксона и метаболического антигипоксанта цитофлавина на клиническое течение и динамику показателей кислородотранспортных систем у больных с острыми тяжелыми отравлениями метадоном / Г.А. Ливанов, А.Т. Лоладзе, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, Д.В. Баранов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, №6. – С. 30-33.

2. **Лоладзе, А.Т.** Острые отравления метадоном (дольфином) (обзор) / Г.А. Ливанов, А.Т. Лоладзе, Б.В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, С.И. Глушков, Т.В. Харитонова, А.А. Иванова, Д.В. Баранов, А.М. Антонова // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 48-63.

3. **Лоладзе, А.Т.** Острые отравления диацетилморфином (героином) (обзор) / А.Т. Лоладзе, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Л. Коваленко, А. Н. Лодягин, С.И. Глушков, Д.В. Баранов, А.М. Антонова, Т.В. Харитонова // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12, №6. – С. 64-81.

4. **Лоладзе, А.Т.** Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, А.Т. Лоладзе, С.И. Глушков, А.Л. Коваленко // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, №5. – С. 339-346.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» – ведущая организация. Отзыв положительный, содержит замечания:

1. «...следует отметить некоторую перегруженность таблицами. Результаты, отраженные в некоторых из них, можно было бы представить в графическом виде».

2. В материале диссертации большое место уделяется обоснованию применения цитофлавина у больных с отравлением метадонем, при этом результаты этих исследований не нашли отображения в выводах.

Чепур Сергей Викторович – официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Известно, что помимо μ -опиоидной активности метадон относят и к антагонистам NMDA-рецепторов. В какой мере эти свойства, наравне с воздействием на экстрацеребральные опиоидные системы определяют выявленные нарушения метаболизма?

2. Согласно кинетическому профилю метадона концентрации в плазме в зависимости от формы приема достигают пиковых значений через 1-7,5 ч, а период полувыведения варьирует от 8 до 59 ч (в среднем 55 ч у лиц однократно принявших препарат и 24 ч у лиц с толерантностью к опиоидам). Аналогичные характеристики налоксона после внутривенного введения составляют: пиковые концентрации – через 0,5-1 мин (эффект через 1-3 мин), время полувыведения до 3-4 ч. Возможно ли согласно описанной симптоматики объяснить кинетические механизмы формирования реинтоксикаций при применении налоксона? Следует ли из этих сравнений, что изначальная доза опиата у таких

пациентов была выше, чем у лиц со сходной симптоматикой без введения налоксона?

Кондратьев Анатолий Николаевич – официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Можно ли объяснить токсические эффекты метадона «дисгармонизацией» опиоидной системы за счет воздействия больших доз препарата на определенные подтипы опиоидных рецепторов.

2. Как объяснить негативное влияние налоксона, который использовался на догоспитальном этапе, на увеличение и/или прогрессирование таких осложнений как отек-набухание головного мозга, аспирационный синдром и отек легких?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации был обоснован высоким уровнем их компетентности, известными научными исследованиями, публикационной активностью по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, наличием в ведущей организации ученых, известных своими исследованиями по теме защищаемой диссертации.

Отзывы на автореферат:

Шилов Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (3.3.4. Токсикология), заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Имеется ли эффективность использования налоксона у больных с острыми отравлениями метадоном легкой и средней степени тяжести?

2. Какие критерии автор может отметить для противопоказаний использования налоксона у больных с острыми отравлениями опиоидными наркотическими веществами?

Язенок Аркадий Витальевич – доктор медицинских наук, доцент (3.3.4. Токсикология), начальник кафедры Военно-полевой терапии ФГБОУ ВО

«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный, содержит вопросы и замечания.

Замечания:

1. Использование в автореферате коммерческих названий лекарственных препаратов;

2. Неточность при описании состава исследуемого препарата, а именно - указание на вхождение в его состав N - метилглюкамина.

Вопросы:

1. Проводилась ли стратификация пациентов по пути поступления токсиканта в исследуемых группах?

2. Анализировалась ли тяжесть исходного состояния в исследуемых группах пациентов с отравлением метадонном на догоспитальном этапе, в том числе, параметры сатурации до введения налоксона?

3. Имеются ли собственные данные об эффективности применения налоксона на этапе стационарного лечения у пациентов с тяжелыми отравлениями метадонном, в том числе с применением в составе комплексной терапии препаратов на основе янтарной кислоты?

Орлов Юрий Петрович – доктор медицинских наук, доцент (3.1.12. Анестезиология и реаниматология), профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Чем автор объясняет положительное влияние цитофлавина на уменьшение глубины гипоксических поражений головного мозга на 5 сутки исследования у больных с острыми отравлениями метадонном?

2. Чем обусловлено более благоприятное клиническое течение нозокомиальной пневмонии при использовании цитофлавина у больных с острыми отравлениями метадонном?

Александрович Юрий Станиславович – доктор медицинских наук, профессор (3.1.12. Анестезиология и реаниматология), заведующий кафедрой

анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Каковы причины более частой «ренаркотизации» у пациентов с острыми отравлениями метадоном при использовании антидота налоксона?

2. Почему, по мнению автора, даже на 3 и 5 сутки существовала потребность в достоверно более высоких значениях фракции вдыхаемого кислорода при проведении ИВЛ у больных с острыми отравлениями метадоном при использовании налоксона?

Лахин Роман Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент (3.1.12. Анестезиология и реаниматология), профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Баутин Андрей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор (3.1.12. Анестезиология и реаниматология), заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Чем автор объясняет прогрессирование явлений отека-набухания головного мозга при использовании антидотной терапии налоксоном у больных с острыми отравлениями метадоном?

2. Имеются ли какие-либо токсикологические особенности, отличные от общереаниматологических принципов, в интенсивной терапии нарушений транспорта кислорода у больных с острыми отравлениями опиоидными наркотическими веществами?

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методика интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонем, осложненного развитием острой дыхательной недостаточности, метаболическими расстройствами в связи с пережитой и переживаемой гипоксией;

предложен способ интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонем, осложненного развитием острой дыхательной недостаточности, путем эффективного восстановления доставки кислорода к тканям и использования корректора метаболических нарушений цитофлавина в целях уменьшения последствий, связанных с пережитой и переживаемой гипоксией;

доказано, что более тяжелое клиническое течение острого отравления метадонем, в отличие от острого отравления диацетилморфином, обусловлено более глубокими метаболическими расстройствами;

введены критерии оценки степени тяжести метаболических расстройств в связи с гипоксическими поражениями, позволяющие оптимизировать алгоритмы ведения пациентов и предупреждать прогрессирование развития жизнеопасных осложнений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана клиническая эффективность назначения цитофлавина при тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести острого отравления метадонем, осложненного развитием острой дыхательной недостаточности;

использован комплекс существующих базовых методов исследования (клинических, токсикологических, биохимических, химико-токсикологических, инструментальных), адаптированных к теме диссертационного исследования;

изложены доказательства высокого риска развития и/или прогрессирования осложнений антидотной терапии налоксоном при остром тяжелом отравлении метадонем, осложненном развитием тяжелых гипоксических поражений;

раскрыты патогенетические механизмы острого отравления метадонем тяжелой и крайне тяжелой степеней тяжести, осложненного развитием острой дыхательной недостаточности;

изучены причинно-следственные связи между видом опиоидного вещества (диацетилморфин, метадон) и выраженностью метаболических нарушений, приводящих к тяжелому клиническому течению острого отравления метадоном, в отличие от отравления диацетилморфином;

проведена модернизация существующего методического подхода к интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадоном, осложненного развитием острой дыхательной недостаточности, в результате коррекции метаболических расстройств цитофлавином у пациентов с тяжелой степенью отравления.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены новые методы диагностики и интенсивной терапии острого отравления метадоном, которые включены: в Федеральные клинические рекомендации «Острые отравления опиоидными наркотическими веществами» одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России – протокол от 03.06.2022 г. №21, размещенные на сайте Минздрава России – https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/743_1; в лечебную и педагогическую работу отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» (акт внедрения материалов диссертационной работы от 11.01.2023); в учебный процесс кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения материалов диссертационной работы от 15.02.2023).

определены перспективы практического использования результатов разработки и внедрения методов диагностики и схем интенсивной терапии, основанных на восстановлении доставки кислорода и коррекции

метаболических расстройств у пациентов при остром отравлении метадоном, сопровождающемся развитием гипоксических поражений;

созданы алгоритмы диагностики и интенсивной терапии пациентов с токсикогипоксическими поражениями головного мозга и метаболическими нарушениями при острых отравлениях опиоидными наркотическими средствами;

представлены доказательства эффективности применения корректора метаболических расстройств цитофлавина при лечении острого тяжелого отравления метадоном.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием достаточного объема клинического материала и применением современных высокоинформативных методов исследования, показана воспроизводимость результатов клинических исследований в различных условиях;

теория построена на доказательных данных, согласуется с опубликованными данными клинических исследований по теме диссертации;

идея базируется на анализе научной литературы по диагностике и лечению острого отравления опиоидными наркотическими веществами;

использован сравнительный анализ авторских данных с результатами, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение отдельных результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по тематике диссертации;

использованы современные высокоинформативные методы исследования (клинические, физиологические, химико-токсикологические, биохимические, инструментальные) в сочетании с адекватными методами статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в проведении теоретического анализа публикаций по теме диссертации, выборе цели, внедрении новых методов диагностики, самостоятельной разработке схем интенсивной терапии,

сборе материалов (исходных данных), непосредственном участии в обследовании и лечении наблюдаемых пациентов, проведении анализа полученных результатов, статистической обработке, формулировании положений, выносимых на защиту, выводов, в разработке практических рекомендаций.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Лоладзе Александре Тариелович ответил на заданные ему в ходе заседания вопросы ведущей организации, официальных оппонентов и членов диссертационного совета.

На заседании 06 июня 2024 года диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по повышению эффективности интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонном, имеющей значение для развития токсикологии, анестезиологии и реаниматологии, присудить Лоладзе А.Т. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 6 докторов наук по научной специальности 3.3.4. Токсикология (медицинские науки), 3 доктора наук по научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 21, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета

Баринов Владимир Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Луковникова Любовь Владимировна

10 июня 2024 г.