

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Костровой Таисии Александровны «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - токсикология.

Диссертационное исследование Костровой Т.А. выполнено в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России) и посвящено изучению биохимических и поведенческих показателей лабораторных животных (крыс) в отдаленный период (1-3 месяца) после острого отравления нейротоксикантами и оценке эффективности их фармакологической коррекции.

Актуальность работы. Многообразие форм проявлений острых отравлений химическими веществами требует разработки объективных подходов к оценке и фармакологической коррекции неврологических расстройств, энцефалопатии и других органических и функциональных патологий нервной системы. Существующие описания клинических форм астенического синдрома и синдрома органического поражения головного мозга не дают объективной характеристики этих и подобных им состояний. Имеющиеся данные о роли активных форм кислорода в развитии окислительного стресса позволяют характеризовать функциональное состояние организма в целом, но не дают объективной оценки повреждения конкретных систем. Установление взаимосвязи между биохимическими и поведенческими показателями и отдаленными последствиями острых отравлений нейротоксикантами – тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, а также их фармакологическая коррекция является актуальной задачей.

Научная новизна. Автором диссертации впервые проведено комплексное исследование отдаленных последствий острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом на животных с учетом изменений биохимических показателей, поведенческих и когнитивных функций через 1 и 3 месяца после интоксикации.

Показаны статистически значимые изменения уровня восстановленного глутатиона, активности ферментов антиоксидантной системы (СОД и глутатион-S-трансферазы) и интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Впервые выявлено статистически значимое повышение активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в ткани головного мозга после воздействия нейротоксикантов. Выявлены изменения уровней нейротрофических факторов головного мозга, сопряженные с нарушениями двигательных, поведенческих и когнитивных функций крыс в отдаленном периоде после отравления. Показана возможность коррекции нарушений функции антиоксидантной системы и баланса нейротрофических факторов применением цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты, сукциноильного производного мелатонина и белком теплового шока 70. Их применение способствует нормализации двигательной и исследовательской активности животных и улучшению памяти через 1 и 3 месяца после острого отравления нейротоксикантами.

Использованные автором диссертации методы исследования адекватны поставленным задачам.

Результаты исследований опубликованы в 14 печатных работах, в том числе четыре публикации – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Практическая значимость работы. Результаты исследования расширяют представления об патогенетических механизмах отдаленных последствий острых

отравлений нейротоксикантами. Выявленные информативные биохимические показатели могут использоваться в клинико-лабораторной диагностике поражений ЦНС в отдаленном периоде острых отравлений нейротоксикантами. Представлено обоснование оценки эффективности фармакологической коррекции по показателям, характеризующим состояние антиоксидантной системы и перекисное окисление липидов, а также по концентрации нейротрофических факторов (NSE и MBP).

В качестве перспективных средств фармакологической коррекции отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами автором проведена экспериментальная оценка (*in vivo*) эффективности 4 препаратов, при этом установлено, что некоторые из них устраняют дисбаланс АОС, снижают интенсивность ПОЛ, нормализуют баланс нейротрофических факторов и предотвращают нарушение поведенческих и когнитивных функций.

Таким образом, результаты исследования Костровой Т.А. имеют как теоретическую, так и практическую значимость, так как дополняют сведения, характеризующие биохимические и поведенческие показатели у крыс в отдаленный период после отравления тиопенталом натрия и фенилкарбаматом и дают оценку эффективности фармакологической коррекции нарушений, вызванных этими соединениями.

Объем проведенных диссертантом исследований достаточен для получения достоверных выводов, выполнен на достаточном количестве лабораторных животных, что позволило получить объективные, статистически верифицируемые экспериментальные данные.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, использованы современные методы, адекватные для достижения цели исследования и получения ответов на поставленные задачи. Результаты исследования представлены в виде понятных и информативных таблиц и диаграмм.

Общая оценка автореферата в целом положительная, имеются замечание и вопросы.

Замечание:

1. Термин «лонгитюдный эксперимент» (стр.5 автореферата, раздел «Методология и методы исследования») вряд ли корректен для использования в экспериментальной токсикологии и биологии при оценке изменений у крыс на протяжении 1-3 месяца после отравления.

Вопросы:

1. Чем обусловлен выбор срока фармакологической коррекции отравления препаратами «на следующий день»? – (с.8, «Материалы и методы»).

2. Сколько именно времени прошло после отравления, часов?

3. На стр. 8 раздел «Материалы и методы» автор пишет: «Для отбора биологического материала животных выводили из эксперимента через 1 и 3 месяца после введения нейротоксикантов путем декапитации под наркозом». Не указан вид наркоза. Какой вид наркоза использовался? Мог ли наркоз, использованный при эвтаназии, оказать влияние на изменения оцениваемых показателей у животных?

4. В разделе «Научно-практические рекомендации» пункт 1 (стр. 24) автор рекомендует «...включить в схему лечения отдаленных последствий острого тяжелого отравления нейротоксикантами препараты, обладающие антигипоксантичным, нейропротекторным и антиапоптотическим эффектами, улучшающие энергетический обмен в тканях ЦНС». К кому относится данная рекомендация, к лабораторным животным или к человеку?

Указанные замечание и вопросы в целом не влияют на общую положительную оценку исследования, проведенного диссертантом.

Таким образом, судя по автореферату, диссертация Т.А. Костровой «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция» по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в соответствии с «Положением о присуждении ученых степеней», а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

Соболев Владислав Евгеньевич

Бельтюков Петр Петрович

Дата:	19 февраля 2020 г.
Ф.И.О.	Соболев Владислав Евгеньевич
должность	Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России

ученое звание	нет
ученая степень	доктор биологических наук

Ф.И.О.	Бельтюков Петр Петрович
должность	Заведующий лабораторией молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России
ученое звание	Доцент
ученая степень	кандидат медицинских наук
раб. телефон	(812) 606-62-80
раб. адрес	188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолковский, ст. Капитолово, корп. №93
эл. почта	biochem2005@rambler.ru
полное название организации	Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)

Подписи Соболева Владислава Евгеньевича

Бельтюкова Петра Петровича заверяю:

Начальник отдела кадров Никулина Е.Е.

