



ФМБА РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
«Институт токсикологии
Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУН ИТ ФМБА России)
Бехтерева ул., д. 1. Санкт-Петербург, 192019
Тел./факс (812) 365-06-80
e-mail: institute@toxicology.ru; http:
//www.toxicology.ru
ОКПО 01898061; ОГРН 1037825009090;
ИНН/КПП 7811057064/781101001



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУН ИТ ФМБА России

Д.М.Н.

М.Б. Иванов

2019 г.

№ _____
На № _____ от _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт
токсикологии Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУН ИТ ФМБА России)

Диссертация «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция (экспериментальное исследование)» выполнена на базе лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН ИТ ФМБА России.

Кострова Таисия Александровна, 1988 года рождения, образование высшее медицинское, закончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермскую Государственную Медицинскую Академию имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2012 году. В 2013 году там же закончила интернатуру по специальности акушерство и гинекология. С 2013 по 2014 год после окончания университета работала в НУЗ «Отделенческой клинической больнице на станции Пермь-2 ОАО РЖД» в должности врача акушера гинеколога, затем с 2014 по 2015 год в ООО «Эльбрус» в должности врача функциональной диагностики. С 2017 по 2018 год работала лаборантом-исследователем в лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии в ФГБУН ИТ ФМБА России.

В 2018 году закончила аспирантуру в ФГБУН ИТ ФМБА России по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки

Вх. №	52
«23»	12 2019
ФГБУН ИТ ФМБА России	

30.06.01 Фундаментальная медицина, квалификация исследователь, преподаватель-исследователь, диплом № 107819 0034740 от 15 июня 2018 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов №01-05/1158 выдана 25.11.2019 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства».

С 2018 года и по настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН ИТ ФМБА России Кашуро Вадим Анатольевич.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме уточнения патогенетических механизмов отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологической коррекции.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Доля автора в получении и накоплении результатов составляет 85-90%, в статистической обработке и анализе материалов – 100%. Автором проведен сбор и анализ научной литературы по вопросам механизмов развития нарушений функций нервной системы в отдаленном периоде острых тяжелых отравлений нейротоксикантами и принципы их фармакологической коррекции, сформулированы цель и задачи исследования, определены объекты и объем работы, проведен поиск и освоение методов исследования и их обоснование для решения поставленных задач. Осуществлены основные эксперименты по изучению механизмов отдаленных последствий острых тяжелых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, и их фармакологической коррекции. Выполнено формирование баз данных и обработка полученных результатов, проведено их обобщение, обсуждение, внедрение в практику подготовки специалистов по токсикологии. Автор самостоятельно произвел оформление диссертации, подготовил публикации по теме диссертации.

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, обоснованы фактическим материалом, полученным при проведении экспериментальных исследований.

Результаты исследований базируются на репрезентативных наблюдениях, адекватных методических подходах, интерпретированы с учетом данных отечественной и зарубежной литературы, являются статистически значимыми, что обеспечивает объективность сформулированных положений, выводов, рекомендаций.

Научная новизна исследований

Научная новизна результатов исследования заключается в следующем:

- впервые проведено комплексное исследование отдаленных последствий острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, характеризующихся сходными изменениями биохимических показателей, поведенческих и когнитивных функций. В течение 1-3 месяцев после интоксикации установлено нарушение перекисно-антиоксидантного баланса, заключающееся в достоверном снижении концентрации восстановленного глутатиона, активности ферментов супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансферазы и интенсификации процессов перекисного окисления липидов (достоверное увеличение концентрации диеновых конъюгат);
 - впервые показано достоверное увеличение активности ферментов энергетического обмена (креатинкиназы и лактатдегидрогеназы) в тканях головного мозга как механизма долгосрочной адаптивной реакции на воздействие нейротоксикантами;
 - выявлено нарушение баланса нейротрофических факторов головного мозга, сопряженное с нарушением двигательных, поведенческих и когнитивных функций лабораторных животных в отдаленном периоде после острого отравления нейротоксикантами.
- Обнаружено, что нарушение системы глутатиона и активация перекисного окисления липидов, нарушение баланса нейротрофических факторов, как результат отсроченного действия нейротоксикантов, эффективно

корректировались применением биологически активных соединений, обладающих антиоксидантными и нейропротекторными свойствами: цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты, сукциноильного производного мелатонина и белок теплового шока 70. Их применение приводило к нормализации двигательной и исследовательской активности животных, улучшения кратковременной и долговременной памяти через 1 и 3 месяца после острого отравления нейротоксикантами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные Таисией Александровной данные расширяют представления об основных патогенетических механизмах отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами, таких как: нарушение гомеостаза антиоксидантной системы и активация перекисного окисления липидов, дисбаланс нейротрофических факторов, а также их проявлениях – угнетении поведенческих и когнитивных функций. Выявленные информативные биохимические показатели крови (концентрация восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов, концентрация малонового диальдегида и диеновых конъюгат, концентрация нейротрофических факторов нейронспецифической енолазы и основного белка миелина) могут использоваться для клинко-лабораторной диагностики поражений центральной нервной системы в отдаленном периоде после острых отравлений веществами нейротоксического действия. Экспериментально обоснована возможность оценки эффективности перспективных препаратов фармакологической коррекции отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами по показателям антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов (концентрация восстановленного глутатиона, активность глутатион-S-трансферазы, концентрация диеновых конъюгат и малонового диальдегида), концентрации нейротрофических факторов (нейронспецифической енолазы и основного белка миелина).

Материалы внедрены в учебный процесс на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская

академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и используются в лекционных материалах и семинарских занятиях дисциплины «токсикология», также в лекционных материалах для адъюнктов (аспирантов) по специальностям «токсикология».

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Степень достоверности результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, рандомизацией и формированием исследуемых групп и контрольных групп сравнения, надлежащими токсикологическими, поведенческими моделями, использованием современных методов оценки клинических и лабораторных показателей острого отравления, достаточными сроками наблюдения. Методы математической обработки результатов адекватны поставленным задачам.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные положения исследования обсуждены на всероссийских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Кострова, Т.А. Концентрация нейротрофических факторов в отдаленном периоде после отравления нейротоксикантами в условиях десинхроноза / Т.А. Кострова, К.М. Щепеткова, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро // Курортная медицина. – 2018. – № 3. – С. 51-53.

2. Кострова, Т.А. Исследование сочетанного действия тиопентала натрия и нарушения циркадианных ритмов на поведенческие реакции лабораторных животных / Т.А. Кострова, Д.С. Лисицкий, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро, Е.А. Золотоверхая, К.М. Щепеткова, Е.Х. Жилыева, М.А. Зайцева, Н.В. Лапина, С.В. Степанов // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19. – № 1. – С. 167-181.

3. Кострова, Т.А. Оценка биохимических показателей в тканях головного мозга в крыс в отдаленный период после тяжелого отравления тиопенталом натрия

/ Т.А. Кострова, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро, В.Б. Долго-Сабуrow, С.В. Степанов, Е.А. Золотоверхая, К.М. Щепеткова // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – № 3. – С. 429-436.

4. Кострова, Т.А. Экспериментальная оценка изменений нейротрофических и апоптотических факторов в реализации отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия / Т.А. Кострова // Токсикологический вестник. – 2019. – № 5. – С. 49-53.

Соответствие научной специальности

Диссертационная работа Костровой Т.А. «Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция (экспериментальное исследование)» посвящена актуальным проблемам токсикологии, выполнена на репрезентативном объеме современных исследований, полностью соответствует специальности 14.03.04 – токсикология.

Заключение принято на заседании научно-методического совета ФГБУН ИТ ФМБА России. Присутствовало на заседании 16 человек. Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от «24» октября 2019 г.

Председатель научно-методического Совета
ФГБУН ИТ ФМБА России

доктор медицинских наук доцент

В.Л. Рейнюк

Подпись заверяю

Ученый секретарь

ФГБУН ИТ ФМБА России

доктор медицинских наук доцент



В.С. Черный