

## ОТЗЫВ

на автореферат Мелеховой Александры Сергеевны по теме «Экспериментальное обоснование применения средств лечения судорожного синдрома, вызываемого карбамидами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология

Работа посвящена актуальному научному направлению в области современной токсикологии – поиску новых эффективных средств, предназначенных для терапии острых интоксикаций карбамидами. В качестве изучаемого токсиканта выбрано соединение из группы карбаматов, являющихся обратимыми ингибиторами холинэстераз и все шире применяемых в фармацевтической промышленности. Острые интоксикации карбамидами достаточно часто встречаются при случайном или преднамеренном самоотравлении (агрохимикатами, инсектицидами в составе бытовой химии), возможны массовые отравления на производствах и результате террористических актов. При этом особенности патогенеза интоксикации карбамидами и формирования её отдаленных последствий, имеющие отличия от отравления необратимыми ингибиторами (фосфорорганическими соединениями), остаются малоизученными, не разработаны экспериментальные модели, для поиска и тестирования противосудорожных средств. Существующие антидоты малоэффективны при позднем применении, рецидивировании и развитии рефрактерных к бензодиазепинам судорог.

Автором проведено комплексное исследование, состоявшее из двух этапов: создания адекватной экспериментальной модели для изучения патогенеза интоксикации и сравнительного тестирования перспективных лекарственных средств на лабораторных животных.

В результате выполненного исследования Мелеховой Александрой Сергеевной разработана новая экспериментальная модель судорожного синдрома, вызываемого введением судорожного агента из группы карбаматов (Фенилкарбамата) в брюшную полость лабораторным животным (крысам). Установлено, что у крыс развивающийся при тяжёлом отравлении

Фенилкарбаматом судорожный синдром соответствует по длительности и выраженности генерализованному судорожному синдрому у человека, приводит к формированию структурных повреждений головного мозга (нейровоспалению и нейродегенерации), а также к изменениям состава периферической крови провоспалительной направленности. При этом нарушения фиксируются в течение длительного времени (до 3 недель), но не сопровождаются выраженными нарушениями поведенческих функций. Экспериментальная модель отличается приемлемой воспроизводимостью, при этом требования к обеспечению безопасности исследователя значительно ниже, чем при использовании моделей на основе необратимых ингибиторов холинэстераз.

При последующем сравнительном исследовании эффективности лекарственных средств, предназначенных как для купирования проявлений острой интоксикации карбаматами, так и для профилактики отдаленных неврологических нарушений автором продемонстрировано, что Карамифен, тригексифенидил, а также оригинальный гидрохлорид N-метилпиперидинового эфира вальпроевой кислоты более эффективны, чем стандартная антидотная терапия (атропин и бензодиазепин) по таким показателям как летальность, выраженность и продолжительность судорожного синдрома. Выявлено, что Ноопепт и Мексидол снижают выраженность повреждения нейронов головного мозга, однако менее эффективно воздействуют на поведенческие функции, по сравнению с Мемантином.

Достоверность исследования обусловлена продуманным дизайном экспериментов, достаточно большим количеством изученных показателей, использованием современных методов статистической обработки результатов.

Автореферат имеет традиционную структуру, выполнен на высоком научно-методическом уровне, представленные выводы обоснованы, соответствуют цели и поставленным задачам, отражает основное содержание диссертации и оформлен в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество научных работ: 8 статей в рецензируемых журналах ВАК, 1 монография, утвержденная ФМБА России, получено 2 патента РФ на изобретение.

В качестве замечаний хотелось бы указать на недостаточно информативные

подписи к рисункам 2 и 3 (не указаны сроки исследования образцов тканей головного мозга крыс, разделение на группы описано только в нижеследующем тексте). Однако данное замечание не является принципиальным и не оказывает влияния на положительную оценку работы.

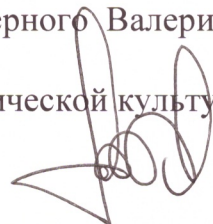
На основании текста автореферата диссертационного исследования Мелеховой Александры Сергеевны на тему «Экспериментальное обоснование применения средств лечения судорожного синдрома, вызываемого карбаматами» можно сделать вывод, что результаты представленной научно-квалификационной работы отличаются актуальностью, новизной и научно-практической значимостью, имеют перспективы к дальнейшему внедрению в области изучения патогенеза отдаленных последствий интоксикаций и в поиске новых противосудорожных средств, предназначенных для практического здравоохранения. Изложенные в автореферате материалы позволяют сделать вывод, что диссертационная работа соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор А.С. Мелехова заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.3.4. Токсикология.

Заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин  
Военного института физической культуры  
доктор медицинских наук (14.03.04. Токсикология), доцент  
« 3 » сентября 2025 г.



В.С. Черный

Подпись доктора медицинских наук, доцента Черного Валерия Станиславовича  
удостоверяю:  
Начальник отдела кадров Военного института физической культуры  
майор  
« 03 » сентября 2025 г.



А.В. Иванов

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение  
высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства  
обороны Российской Федерации (Военный институт физической культуры)  
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, пр. Большой Сампсониевский, д. 63;  
тел. +7(812)292-31-53, vifk14@mil.ru.