

ОТЗЫВ

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

Актуальность диссертационного исследования Мелеховой Александры Сергеевны обусловлена следующими ключевыми моментами:

1) Широкое применение карбаматов – веществ, которые широко используются в сельском хозяйстве и промышленности в качестве пестицидов и инсектицидов. Их использование связано с риском острых отравлений ингибиторами холинэстераз.

2) Частые случаи острых отравлений – карбаматные отравления возникают ежегодно в различных ситуациях: на производстве при авариях и внештатных ситуациях, в результате террористических актов, при суицидах, а также из-за несоблюдения правил безопасности при работе с инсектицидами и передозировке лекарственных препаратов. Эти отравления могут приводить к тяжёлым последствиям, включая летальные исходы.

3) Недостаточная эффективность существующей антидотной терапии – в настоящее время лечение карбаматных отравлений часто проводится по схеме, разработанной для фосфорорганических соединений, так как механизм действия ингибиторов холинэстераз кажется схожим. Однако ключевое отличие состоит в обратимости ингибирования ацетилхолинэстеразы: при карбаматных отравлениях ингибирование обратимо, что принципиально отличается от фосфорорганического отравления, где ингибирование обычно необратимо.

Таким образом, существующая практика лечения не учитывает эти фундаментальные различия, что снижает эффективность терапии и увеличивает риск тяжелых исходов.

Исходя из этого, исследование направлено на развитие более эффективных методов диагностики и лечения карбаматных отравлений с учётом их специфики, что делает его актуальным и востребованным в современной токсикологии и клинической практике.

Таким образом, все вышеизложенное послужило основанием для проведения диссертационного исследования, целью которого является экспериментальное обоснование эффективности новых средств фармакотерапии токсического судорожного синдрома на модели острого отравления карбаматом.

В ходе исследования автором разработана новая экспериментальная модель судорожного синдрома, вызываемого внутрибрюшинным введением судорожного агента из группы карбаматов (фенилкарбамата) на лабораторных животных (крысы). Установлено, что судорожный синдром при тяжёлом отравлении

экспериментальных животных фенилкарбаматом по длительности и выраженности соответствует генерализованному судорожному синдрому у человека. Установлено, что острая интоксикация фенилкарбаматом, помимо развития генерализованного судорожного синдрома, наблюдающегося в течение 1,5 часов, приводит к формированию структурных повреждений головного мозга (нейровоспалению и нейродегенерации), а также к изменению ряда биохимических показателей периферической крови провоспалительной направленности, наблюдаемых в течение длительного времени после полного прекращения судорог (до 14-21 дня).

Автор выявил, что мультитаргетный лекарственный препарат карамифен проявил выраженный клинический эффект, заключающийся в быстром купировании судорог, развивающихся на фоне введения токсической дозы фенилкарбамата. Эффективность тригексифенидила, также воздействующего на глутаматергическую нейромедиаторную систему, была проявлена в меньшей степени, однако достигла статистической значимости. Продемонстрировано, что оригинальное лекарственное средство, синтезированное на базе ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России – гидрохлорид N-метилпиперидинового эфира вальпроовой кислоты – обладает выраженной терапевтической активностью: оно предотвращает летальные исходы у животных, а также достоверно снижает выраженность и продолжительность судорожного синдрома.

Литературные источники, представленные в автореферате, соответствуют направлению исследования и охватывают адекватный временной интервал для изучения поставленной проблемы.

Достоверность исследования обусловлена использованием адекватной методологии, включающей работу с большой группой лабораторных животных, сбор значительного объема экспериментальных данных, применение современного оборудования и статистически обоснованную обработку результатов.

Автореферат выполнен на высоком научно-методическом уровне, а представленные в нем выводы являются обоснованными и полностью соответствуют цели и поставленным задачам исследования. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ в рецензируемых журналах ВАК, 1 монография в соавторстве, получено 2 патента РФ на изобретение. Апробация работы проведена на Всероссийских и международных конференциях.

Замечаний к автореферату и стилю изложения материала не имеется. При изучении материала возникли следующий вопрос:

1. Почему была выбрана новая экспериментальная модель отравления судорожным агентом фенилкарбаматом?

2. Планируется ли дальнейшая регистрация и применение лекарственного препарата карамифена в клинической практике?

На основании текста автореферата диссертационного исследования Мелеховой Александры Сергеевны на тему «Экспериментальное обоснование применения средств лечения судорожного синдрома, вызываемого карбаматами», считаю, что представленная работа является научно-квалификационной работой, результаты в виде новой экспериментальной судорожной модели и разработки новых подходов в лечении судорожного синдрома, вызываемого при отравлении карбаматами обладают научной новизной и важны для практического здравоохранения, а также в доклинических исследованиях.

Диссертационная работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор А.С. Мелехова заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.3.4. Токсикология.

Директор института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат биологических наук (3.3.4. Токсикология)

197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14 литера А.

телефон: (812) 499-39-00, доб. 0013

dmitrii.lisitskii@pharminnotech.com

Лисицкий Дмитрий Сергеевич _____

«23» сентября 2025 г.

Подпись Лисицкого Дмитрия Сергеевича заверяю
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Коннова Елена Ильинична _____

«23» сентября 2025 г.