

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Поцхверия Михаила Михайловича на диссертацию Синенченко Андрея Георгиевича на тему: «Острые отравления прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку в настоящее время отравления наркотическими и психоактивными веществами занимают одно из ведущих мест в общей структуре химической травмы и представляет серьезную клинико-социальную проблему. Среди большой группы пациентов, поступающих с острыми отравлениями наркотическими и психоактивными веществами, случаи отравления прекурсорами ГОМК являются одной из наиболее частых причин экстренной госпитализации, и наблюдается четкая тенденция к дальнейшему росту числа данных отравлений. Следует отметить, что в настоящее время потоке пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК имеет место увеличение количества поступающих с тяжелыми острыми отравлениями прекурсорами ГОМК с жизнеугрожающими осложнениями, которые в структуре острых отравлений прекурсорами ГОМК составляют более 30%. Несмотря на постоянное совершенствование диагностики и лечения химической травмы, среди острых отравлений прекурсорами ГОМК, поступающих с жизнеопасными осложнениями, такими как интоксикационный делирий, отек-набухание головного мозга, острая дыхательная недостаточность, по-прежнему, сохраняется высокая инвалидизация и летальность. Обращает на себя внимание тот факт, что основным контингентом пациентов с отравлениями прекурсорами ГОМК являются лица молодого, трудоспособного возраста.

Глубина и обратимость метаболических расстройств при остром отравлении прекурсорами ГОМК в ряде случаев выступают лимитирующим фактором успешности терапии данной патологии, особенно в случаях развития такого осложнения как интоксикационный делирий. Проблема минимизации повреждений головного мозга и жизненноважных систем организма при этом решается путем использования средств, направленных на максимально раннюю и эффективную коррекцию метаболических расстройств. В современной в клинической токсикологии проблема терапии осложнений при острых отравлениях прекурсорами ГОМК остается нерешённой. Это по-

Вх. № 38

«27» июля 2025г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

Диссертационный совет

ложение обусловлено целым рядом объективных причин. Во-первых, исследования проблемы осложнений при острых отравлениях прекурсорами ГОМК посвящены частным вопросам патогенеза, тогда как комплексная оценка механизмов поражений при интоксикационном делирии, их взаимосвязь исследованы явно недостаточно. Важность системного подхода к терапии осложнений при острых отравлениях наркотическими и психоактивными веществами, одним из представителей которых являются острые отравления прекурсорами ГОМК, отмечена в работах ведущих специалистов РФ: Е.А. Лужников (1989, 1994, 2000, 2001), Г.А. Ливанов (2002, 2005, 2007). Во-вторых, в практическом здравоохранении, помимо избирательного нейротропного механизма поражения головного мозга, тяжесть состояния пациентов при острых отравлениях определяется ранним формированием неспецифических механизмов, прогрессирование которых зачастую определяет исход химической травмы. Поэтому комплексное лечение должно быть направлено как на снижение токсической нагрузки, так и на коррекцию неспецифических расстройств. В-третьих, в настоящее время имеется широкий арсенал лекарственных препаратов с различными механизмами действия для лечения делириозного помрачения сознания при острых отравлениях. Однако в клинической токсикологии отсутствуют систематизированные алгоритмы рационального использования лекарственных средств, воздействующих на основные патогенетические звенья. В-четвертых, в клинической практике врачи-токсикологи сталкиваются с пациентами, у которых отравления произошло не вследствие разового употребления токсического агента, а на фоне его длительного злоупотребления, что оказывает значительное влияние на особенности клинического течения патологии, а также особенности диагностики и лечения у данной категории пациентов. Следует отметить, что в последнее десятилетие отмечается значительное увеличение данного контингента пациентов.

Учитывая высокий уровень острых отравлений прекурсорами ГОМК в популяции, большое число пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением данной патологии, уровень летальности при тяжелых отравлениях прекурсорами ГОМК, исследование механизмов формирования специфических и неспецифических поражений и разработка на основе полученных данных мер по совершенствованию диагностики и коррекции выявленных расстройств при острых отравлениях прекурсорами ГОМК является актуальной проблемой практического здравоохранения.

Научная новизна работы состоит в том, что автором впервые проведен эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг. Автором на основе большого клинического материала впервые выявлены особенности клинической картины, а также изменения клинико-лабораторных, инструментальных, включая нейрофизиологические методы, проявлений у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК в зависимости от степени тяжести. Автором впервые определен танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от сроков наступления летального исхода. Впервые установлены диагностические предикторы развития интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК и разработаны прогностические модели для оценки вероятности развития делирия и его течения. Автором впервые определены ведущие патогенетические факторы, оказывающие влияние на тяжесть интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК и разработана классификация интоксикационного делирия. Автор впервые определил эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту и аргинина глутамат в терапии пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК, осложненными интоксикационным делирием. Автор впервые провел оценку влияния использования локальной гипотермии в лечении интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК на клиническое течение.

Значимость для науки и практики результатов полученных автором заключается в том, что получены эпидемиологические данные о высокой частоте встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Омской областях, Республике Татарстан, что позволило установить тенденцию широкого распространения данной патологии в период с 2015 по 2024 гг. Выявлено, что наиболее частыми осложнениями при острых отравлениях прекурсорами ГОМК являются токсические поражения головного мозга, быстрое развитие острой дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения, интоксикационный делирий, аспирация желудочного содержимого, пноэмофия пневмония, судорожный и психоорганический синдромы. Определены критерии степени тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК в соответствии со шкалами PSS, APACHE II, показателями нейрокогнитивных исследований, клинико-лабораторных и инструменталь-

ных методов, в том числе данными спиральной компьютерной томографии головного мозга с перфузией, мультिवоксельной ¹H-магнитно-резонансной-спектроскопии, исследованиями биоэлектрической активности головного мозга, биоимпедансометрии и пупиллометрии. Выявлены основные факторы, обуславливающие тяжесть состояния пациентов при острых отравлениях прекурсорами ГОМК: вид и доза токсиканта, наличие или отсутствие фоновой патологии. Предложена классификация интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, позволяющая на госпитальном этапе определить вариант течения делирия и оптимизировать лечение. Установлены основные предикторы формирования интоксикационного делирия у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, к которым относятся стаж употребления, среднесуточная доза, наличие синдрома зависимости, интоксикационный делирий в анамнезе, тяжесть острого отравления по шкале PSS, лактатемия и гипергаммониемия. Разработаны пути эффективной коррекции метаболических нарушений путем раннего использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту и аргинина глутамат. Установлено, что использование в комплексной терапии интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК локальной гипотермии приводит к усилению психотической симптоматики.

Диссертация А.Г. Синенченко построена по традиционному плану и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и указатель литературы, содержащий 391 источник, включающий 136 отечественных и 255 зарубежных источников. Материал иллюстрирован 96 таблицами, 19 рисунками.

Во введении отражены сведения об актуальности и степени разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, даны сведения об апробации результатов исследования и внедрении в практику, представлены научные положения, выносимые на защиту, сведения о степени достоверности, апробации и внедрении результатов в практику, количестве публикаций по теме диссертации.

В главе 1 «Обзор литературы» автор представил обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы по проблеме распространенности, диа-

гностики и лечения острых отравлений прекурсорами ГОМК и их осложнений. Автором дана общая характеристика, физико-химические свойства прекурсоров ГОМК, обстоятельства острых отравлений, химико-токсикологическая диагностика, пути поступления в организм, токсикокинетика и токсикодинамика, механизмы токсического действия прекурсоров ГОМК, клиническая картина острых отравлений прекурсорами ГОМК, современные данные о фармакотерапии острых отравлений прекурсорами ГОМК. В конце обзора автор резюмирует современное состояние проблемы острых отравлений прекурсорами ГОМК в виде «Заключения к главе I».

Вторая глава включает материалы и методы исследования. Автором отмечено, что исследование включало пять последовательных этапов.

В ходе I этапа были проанализированы документы, позволяющие выполнить статистическую оценку проблемы. На II этапе было проведено проспективное исследование пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК в Центре острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Количество пациентов составило 432 человека (390 — мужчин и 42 — женщины). На III этапе работы было проведено проспективное исследование 209 пациентов (175 — мужчин; 34 — женщины) с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием. На IV этапе работы для оценки танатогенеза острого отравления 4-оксибутановой кислотой были проанализированы 49 актов судебно-медицинского исследования погибших на месте происшествия, 5 актов судебно-медицинского исследования пациентов с наступлением летального исхода в первые сутки с момента их поступления, 7 актов судебно-медицинского исследования пациентов с наступлением летального исхода в более поздний период с момента их поступления. На V этапе работы проводилось исследование эффективности лечения в зависимости от применения в схемах терапии препаратов, уменьшающих глубину метаболических нарушений. Также была оценена эффективность использования локальной гипотермии в составе комплексной терапии пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием.

Автором был проведен большой объем исследований, которые включали в себя оценку степени тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК, выраженности токсической энцефалопатии, возбуждения/седации, абстинентного синдрома. Также

исследованы нейрокогнитивные нарушения и оценена выраженность делирия и тяжесть соматического состояния.

Объем обследования пациентов включал в себя широкий спектр клинико-лабораторных показателей, из которых особо следует отметить оценку уровня лактата и аммиака в капиллярной крови, кислотно-основного состояния артериальной и смешанной венозной крови, белка S100, ИЛ-6, альбумина в венозной крови.

Инструментальные исследования включали в себя проведение ЭКГ, обзорной рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек, компьютерную томографию головного мозга, магнитно-резонансную спектроскопию, пуриллометрию, ЭЭГ, двухчастотную импедансометрию и интегральную реографию. Также оценивали потребление кислорода (VO_2 мл/мин) и объем выделения углекислого газа (VCO_2 мл/мин). Определение токсиканта ГОМК в биологических средах проводили методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием пакета статистических программ «Statistica for Windows» и «Microsoft Excel».

Таким образом, автором при использовании современных информативных методов проведен объем исследований, достаточный для получения аргументированных выводов и рекомендаций.

Третья глава посвящена сравнительной эпидемиологической оценке распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг., определению основных тенденций, осложнений и их исходов. Эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК свидетельствует о неблагоприятной ситуации. Результаты исследования частоты употребления прекурсоров ГОМК среди жителей 85 регионов РФ за период с 2021 по май 2023 гг., проведенного по указанию Государственного антинаркотического комитета в полной мере не отражают многолетние тенденции распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК. Автором установлены наиболее проблемные регионы, где число пострадавших за период с 2015 по 2023 гг. на 100 тыс. населения значительно увеличилось. Причем отмечается, что рост числа случаев обращения с острым отравлением прекурсорами ГОМК наблюдался в регионах РФ с общей численностью населения более одного миллиона человек, с развитой транспортной инфраструктурой и интернет-ресурсами (Санкт-Петербург, Ленинградская,

Омская области и Республика Татарстан). Причем доказано, что в структуре всех отравлений наркотиками и психоактивными веществами отравления прекурсорами ГОМК занимают значительную долю, а по частоте встречаемости занимают второе место, уступая лишь острым отравлениям синтетическими катинонами. Также отмечается значительное количество сочетанных форм отравлений прекурсорами ГОМК с другими психоактивными веществами. Установлен факт преобладания общей тенденции увеличения распространенности наркотической зависимости среди лиц молодого возраста жителей мегаполиса.

Четвертая глава посвящена изучению особенностей клинической картины, а также изменениям клинико-лабораторных, инструментальных, в том числе нейрофизиологических, показателей в зависимости от степени тяжести острых отравлений прекурсорами ГОМК. Дана оценка степени тяжести острых отравлений по шкале PSS и APACHE II. Установлено, что острые отравления прекурсорами ГОМК тяжелой степени проявляются выраженными метаболическими расстройствами в виде метаболического лактат-ацидоза, гипераммониемии, нарушениями центральной гемодинамики и водно-электролитного баланса. По этим причинам при компьютерной томографии головного мозга у этих пациентов диагностировали цитотоксический отек белого вещества, снижение перфузионных параметров вещества головного мозга.

Было установлено, что наиболее характерным для токсикантов было поражение ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В работе было выявлено, что в группе пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК преобладают лица с систематическим характером употребления токсикантов. А.Г. Синенченко была разработана классификация острых отравлений прекурсорами ГОМК по степеням тяжести: легкой степени, средней степени и тяжелой степени острого отравления, причем дана довольно подробная клиническая характеристика в зависимости от степени тяжести отравления. Представлены изменения биоэлектрической активности головного мозга, параметры пупиллометрии и данные, полученные в результате проведения магнитно-резонансной спектроскопии и спиральной компьютерной томографии. Также отражен период восстановления сознания в когнитивном профиле пациентов, где диагностировали грубые нарушения высших корковых функций. Полученные результаты исследования доказали, что когнитивный дефицит формируется при злоупотреблении ПАВ. Следует отметить, что у пациентов с острым отравлением

гамма-бутиролактоном изменения когнитивных функций носили легкий характер, что ранее в литературе описано не было.

В группе пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК было установлено уменьшение начального диаметра зрачка и амплитуды его сужения, увеличение времени начала зрачковой реакции. Также доказано, что длительность пребывания в состоянии с угнетением сознания зависела от тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК и сочетанного характера употребления прекурсоров ГОМК с другими ПАВ, потенцирующих первичный депримирующий эффект интермедиатов прекурсоров ГОМК.

В пятой главе представлены клинические варианты течения интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, его осложнений и исходы в сравнении с алкогольным делирием.

Установлено, что ведущим предрасполагающим фактором в его формировании является систематическое, ежедневное употребление 1,4-бутандиола на протяжении более одного года, тогда как при алкогольном делирии предрасполагающим фактором являлась длительная массивная алкоголизация на протяжении нескольких лет. В 100% случаях у пациентов с делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК диагностировали признаки синдрома зависимости от этих токсикантов. У данных пациентов фоновая и сопутствующая соматическая патология была представлена преимущественно токсическим поражением печени и хроническим панкреатитом, в то время как при алкогольном делирии соматическая патология была более разнообразной. В ходе работы доказано, что интоксикационный делирий при остром отравлении 1,4-бутандиолом отличался от алкогольного делирия более пролонгированным течением и коротким предделириозным периодом, преобладанием в психотической симптоматике комбинированных зрительных и вербальных галлюцинаций. При остром отравлении прекурсорами ГОМК определено три варианта течения делирия: с выраженными метаболическими нарушениями, без выраженных метаболических нарушений и интоксикационный делирий с тяжелыми метаболическими нарушениями. Каждый из вариантов интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК имел свои клинические особенности.

Отмечено, что длительность делирия, сроки пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре значимо были более продолжительны в группе пациентов с интоксикаци-

онным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, чем в группе пациентов с алкогольным делирием.

В шестой главе приведены особенности танатогенеза острых отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от сроков наступления летального исхода.

В данной главе определено, что острые отравления прекурсорами ГОМК приводят к летальному исходу в результате поражения ЦНС по причине приема токсиканта в высокой дозировке. Доказана зависимость изменений внутренних органов от концентрации ГОМК в артериальной крови, в первую очередь, со стороны печени и почек. Гипертрофические изменения внутренних органов были обнаружены у пациентов с максимально высокой концентрацией 4-оксобутановой кислоты в артериальной крови. Причиной наступления летального исхода в результате острого отравления прекурсорами ГОМК в первые сутки пребывания пациентов в стационаре являются острая церебральная и сердечно-сосудистая недостаточность, отек головного мозга и отек легких, венозное полнокровие внутренних органов.

В свою очередь, причиной наступления летальных исходов в период пребывания пациентов в стационаре, превышающий сутки, стали продолжительная токсикогипоксическая энцефалопатия и полиорганная несостоятельность, о чем свидетельствовали дистрофические изменения во внутренних органах при судебно-медицинском исследовании.

В седьмой главе рассмотрены предикторы развития интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК и факторы, оказывающие влияние на длительность его течения, представлены прогностические модели для оценки вероятности развития делирия и его пролонгированного течения. Представлена классификация интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК. К значимым факторам формирования интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК относятся стаж употребления прекурсоров ГОМК, высокая среднесуточная доза; из провоцирующих факторов — наличие признаков синдрома зависимости от прекурсоров ГОМК, перенесенный делирий в анамнезе, высокий уровень лактата и аммиака в капиллярной крови в токсикогенной стадии острого отравления. Предикторами, обуславливающими развитие пролонгированного варианта течения интоксикационного делирия, являются высокий уровень лактата и аммиака в капиллярной крови, высокое значение показателя напряженности дыхания (по дан-

ным биоимпедансометрии) и низкое значение артериовенозной разницы по кислороду.

В восьмой главе рассмотрена эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту и аргинина глутамат, в терапии пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, а также описана оценка влияния локальной гипотермии на выраженность симптомов делирия. Следует отметить, что выявлен клинический эффект на фоне проводимой терапии в группе пациентов с использованием многокомпонентного препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту и аргинина глутамат, которые проявлялся с 5-х суток лечения, а к 7-м суткам данный фармакологический подход позволил восстановить метаболические процессы в тканях, редуцировать явления делирия, улучшить когнитивные функции, снизить частоту осложнений, длительность пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре. Положительное влияние на выраженность делирия было обусловлено использованием в лечении янтарной кислоты в большой суточной дозировке восстановлением метаболических процессов в тканях, а также использованием аргинина глутамата и снижением гипераммониемии. У пациентов группы сравнения отмечался более длительный период течения делирия и увеличение количества осложнений.

При использовании в составе комплексной терапии локальной гипотермии у пациентов с делирием отмечали развитие «нежелательного явления» в виде усиления интенсивности психотического синдрома в структуре делирия, что послужило поводом для прекращения ее использования.

В девятой главе приводится обсуждение результатов полученных исследований. В данной главе автор резюмирует, что тяжесть острых отравлений прекурсорами ГОМК обусловлена не только депримирующим эффектом токсиканта, но и выраженностью метаболических нарушений. Клиническое течение делирия зависит от нейромедиаторного дисбаланса, нарушений центральной гемодинамики, системы транспорта кислорода, водно-электролитного баланса, состояния жидкостных секторов, выраженности метаболических нарушений. Использование в лечении мер, направленных на снижение выраженности метаболических расстройств, позволило улучшить клиническое течение интоксикационного делирия.

Заключение представляет краткое изложение проделанной автором работы с обсуждением полученных результатов в рамках сформулированных положений, выносимых на защиту.

Название работы соответствует ее содержанию, задачи раскрывают механизм достижения поставленной цели.

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями, иллюстрирована таблицами и рисунками, отражающие результаты исследований.

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов выполненной работы, обусловлена достаточным объемом клинических наблюдений, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных. Выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы, конкретны, полностью вытекают из результатов исследования и отвечают цели и поставленным задачам.

Автореферат, 13 статей в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 8 статей в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus и Pub Med, 2 патента на изобретение полностью отражают основное содержание работы.

Ценность научного исследования соискателя заключается в том, что проведен эпидемиологический анализ острых отравлений прекурсорами ГОМК, определены основные клинические критерии оценки степени тяжести острых отравлений прекурсорами ГОМК, разработана классификация тяжести отравлений прекурсорами ГОМК, определены предикторы развития жизнеугрожающих осложнений при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, выявлены основные причины тапатопенеза острых отравлений ГОМК, патогенетически обоснована и на практике доказана эффективность предложенной методики лечения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, в основе лечебного механизма которой лежит коррекция метаболических расстройств, что проявляется в значительном улучшении клинического течения и исходов интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК. Разработанные методы диагностики и лечения могут быть использованы в практической работе отделений острых отравлений, реанимации и интенсивной терапии, а также в учебном процессе в рамках последиplomного образования врачей токсикологов.

Результаты диссертационной работы А.Г. Синенченко внедрены в учебную работу кафедры клинической токсикологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; при подготовке ординаторов и на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки, в учебный центр ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», в лечебную работу Центра острых отравлений ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» и отделений острых отравлений БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» г. Омска. По результатам исследования разработаны клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации «Отравления амфетаминами, метамфетаминами, синтетическими катинонами и прекурсорами ГОМК» (Москва, 2024). Получены 2 патента на изобретение.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и отражает основное содержание диссертации.

У оппонента отсутствуют принципиально значимые замечания по поводу проведенного исследования. Полученные автором данные информативны, но они отражают только некоторые элементы механизма действия изученных препаратов. Для расшифровки механизма действия необходимо проведение дальнейших исследований. При прочтении работы возникло ряд вопросов и замечаний, которые носят уточняющий характер.

Вопросы.

1. Чем Вы объясняете, что сроки госпитализации пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК разной степени тяжести были одинаковыми (гл. 4)?
2. При исследовании клинико-лабораторных показателей у пациентов с отравлениями прекурсорами ГОМК (гл. 4) учитывался ли стаж употребления психоактивных веществ? Были ли среди пациентов группы Ia,

Ив, Ис те, у которых в последствии развился делирий? Они вошли в исследуемую группу на III этапе исследования?

3. В гл. 6 рассмотрены акты судебно-медицинской экспертизы лиц, погибших вследствие отравления 4-оксобутановой кислотой. Она не упомянута среди изучаемых прекурсоров ГОМК. Вы имели в виду употребление самой 4-оксобутановой кислоты, или она появилась в организме пострадавших в результате метаболизма ГОМК, или возникла терминологическая ошибка?

В тексте диссертации были замечено некорректное употребление терминов. Так, на стр.22 со ссылкой на литературные источники приводятся концентрации ГОМК, как показатель ЛД₅₀. В указанных источниках речь идет о среднем значении концентрации ГОМК, обнаруженной в крови лиц, погибших при употреблении ГОМК и ее прекурсоров.

Также можно отметить неудачные сокращения, что затрудняет восприятие излагаемого материала. Например, АДГ и антидиуретический гормон, и алкогольдегидрогеназа; исследуемые группы IIa и IIb в главе 5 и группы IIa и IIb в главе 7 – разные группы. В то же время, ГАМК – расшифровывается дважды как гамма-аминомасляная и γ-аминомасляная кислота; ГОМК и GHB – гамма-оксимасляная кислота или γ-гидроксимасляная кислота или гамма-оксибутират – по сути одно и то же, и т.п.

Выявленные погрешности и замечания не имеют принципиального значения и не влияет на общую положительную оценку работы.

Заключение.

Диссертация А.Г. Сипенченко на тему «Острые отравления прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для токсикологии научной проблемы – исследованию диагностики, патогенеза и лечения острых отравлений прекурсорами ГОМК, имеющей важное социально-экономическое значение.

Выполненная диссертационная работа А.Г. Сипенченко полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.4. Токсикология (Клиническая токсикология. Раздел токсикологии, исследующий заболевания человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений с целью научного обоснования методов диагностики, профилактики и терапии отравлений).

По актуальности, новизне полученных результатов, объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям, а ее автор, Синенченко Андрей Георгиевич, достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Официальный оппонент

Заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» доктор медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология)

«18» июня 2025 г.

М. М. Поцхверия

Подпись доктора медицинских наук, Поцхверия М.М.

удостоверяю:

Ученый секретарь НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского к.м.н.



О.Б. Шахова

Государственное бюджетное учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»,
129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3.
Тел.+7(495) 280-15-61; Адрес электронной почты: sklif@zdrav.mos.ru