



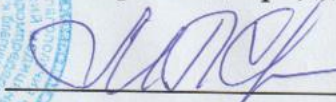
Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Федеральное бюджетное учреждение науки
«Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики
и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
(ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)**

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФБУН «Екатеринбургский
медицинский – научный центр
профилактики и охраны здоровья
рабочих промпредприятий»
Роспотребнадзора, д-р мед. наук



 М.П. Сутункова
«13» августа 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора) о научно-практической ценности диссертации

Исабекова Николая Ринатовича

на тему «Научное обоснование применения перфторуглеродных жидкостей для лечения токсического отёка лёгких (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.2.4. Медицина труда в Диссертационный совет 24.1.176.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «НИИ МТ»)

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Исабекова Н.Р. направлена на решение актуальной научно-практической задачи современной медицины труда, токсикологии и реаниматологии – экспериментальное и научно-

методическое обоснование применения перфторуглеродных (ПФУ) жидкостей для патогенетической терапии токсического отёка лёгких (ТОЛ). Высокая медико-социальная значимость исследования ассоциирована со спецификой профессиональной деятельности работников химической промышленности, металлургии, сельского хозяйства и объектов хранения токсичных веществ, где сохраняется высокая вероятность аварийных ситуаций с выбросом пульмонотоксикантов (хлора, аммиака, фосгена, оксидов азота и др.). Ингаляционное воздействие данных соединений приводит к стремительному повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны, развитию тяжёлой острой дыхательной недостаточности (ОДН) и ТОЛ, характеризующегося крайне высокой летальностью.

Автор справедливо указывает на то, что традиционные методы респираторной поддержки (газовая ИВЛ и ингаляция кислорода) при альвеолярной стадии ТОЛ резко теряют эффективность из-за обтурации дыхательных путей стойкой белковой пеной. Высокотехнологичные методы (ЭКМО) имеют жёсткие ограничения ввиду высокой стоимости, сложности и низкой доступности. В связи с этим научный поиск Исабекова Н.Р., направленный на разработку эффективных методов внутрилёгочного применения оксигенированных ПФУ-жидкостей, способных эвакуировать экссудат и восстанавливать газообмен, является своевременным, высоко актуальным и практически востребованным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках НИР: «Научное обоснование новых подходов к лечению профессиональных бронхолёгочных заболеваний с использованием перфторуглеродных жидкостей» № FGFE-2024-0003.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в получении комплексных экспериментальных данных о влиянии различных режимов внутрилёгочного применения перфтордекалина (ПФД) на параметры респираторной механики, газообмена, системной гемодинамики и выживаемости мелких и крупных лабораторных животных с ТОЛ. К числу наиболее значимых результатов, определяющих научную новизну работы, следует отнести:

- разработку и верификацию оригинальных экспериментальных моделей патологии (ЭМП) ТОЛ у мелких (крысы) и крупных (минипиги) животных, адекватных тяжёлому ингаляционному отравлению хлором, с установлением параметров острой токсичности соляной кислоты ($LD_{50} = 0,1033$ моль/кг) и обоснованием инстилляционных моделей как репрезентативной альтернативы ингаляционным;

- обоснование эффективности применения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) оксигенированным ПФД в альвеолярной стадии ТОЛ, позволяющего эвакуировать белковый экссудат из нижних отделов лёгких и устранять разрушительные силы поверхностного натяжения, что обеспечивает рост сатурации и увеличение продолжительности жизни крыс более чем в 1,5 раза;

- впервые установленное преимущество гипотермического БАЛ охлаждённым ПФД, который за счёт высокой теплоёмкости жидкости обеспечивает локальную гипотермию лёгких, вызывает рефлекторную вазоконстрикцию микрососудов, снижает продукцию отёчной жидкости в 1,29 раза и повышает время выживания в 1,51 раза в сравнении с нормотермическим лаважом;

- экспериментальное доказательство эффективности гипотермической жидкостной искусственной вентиляции легких (ЖИВЛ) перфтордекалином, обеспечивающей формирование стабильного «терапевтического окна» у

мелких животных с ТОЛ за счет снижения метаболизма и воспаления, что привело к увеличению продолжительности жизни более чем в 7 раз;

- апробацию оригинального метода «перемежающейся» газожидкостной ИВЛ (последовательное циклическое чередование газовой и жидкостной фаз), синергетический эффект которого позволил оптимизировать выведение CO_2 и оксигенацию, увеличив выживаемость крыс более чем в 4 раза по сравнению с механической вентиляцией;

- успешную экстраполяцию методики на модель крупных лабораторных животных (минипигов), доказавшую, что нормотермическая ЖИВЛ достоверно повышает парциальное давление кислорода (раO_2) с 55,2 до 80,0 мм рт. ст.) и индекс оксигенации с 59,9 до 100,0 мм рт. ст., увеличивая общую длительность выживания крупных животных в 5,92 раза относительно группы газовой ИВЛ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая ценность представленного исследования определяется тем, что полученные автором экспериментальные данные формируют новые представления о патогенетических механизмах коррекции острой дыхательной недостаточности при терминальных стадиях токсического поражения лёгких. Научно обоснован и детально охарактеризован механизм действия бронхоальвеолярного лаважа и жидкостной вентиляции перфтордекалином, заключающийся в механическом вытеснении отёчной жидкости тяжёлым фторопластом, рекрутменте альвеол и раскрытии резервных дыхательных зон лёгких, а также в снижении интенсивности экссудативных процессов за счёт локального охлаждения паренхимы. Практическая значимость результатов работы состоит в создании и верификации оригинальных экспериментальных моделей токсического отёка лёгких у мелких и крупных лабораторных животных, которые позволяют стандартизировать доклиническую апробацию новых методов респираторной поддержки и фармакологических препаратов. Разработана и запатентована

инновационная методика проведения бронхоальвеолярного лаважа с применением перфторуглеродных дыхательных жидкостей (патент на изобретение RU 2829087 C1 от 23.10.2024), которая может быть использована в ургентной токсикологии и интенсивной терапии при лечении тяжёлых форм токсического поражения лёгких.

Личный вклад автора

Автор диссертации непосредственно принимал участие на всех этапах осуществления работы, включая постановку целей и задач исследования, планирование и проведение многоэтапного экспериментального исследования *in vivo* на 200 крысах и 23 минипигах. Соискатель лично выполнял все оперативные вмешательства, премедикацию, анестезию, интубацию трахеи, подключение животных к аппаратам ИВЛ и ЖИВЛ, забор биосред и проведение патологоанатомического вскрытия.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Результаты и выводы диссертационного исследования Исабекова Н.Р. имеют выраженную прикладную направленность и рекомендуются к использованию в практической деятельности отделений токсикологии, анестезиологии и реаниматологии многопрофильных стационаров, а также ведомственных медицинских санитарных частей, обслуживающих предприятия химической, металлургической и оборонной промышленности. Разработанный метод бронхоальвеолярного лаважа оксигенированным перфтордекалином, защищённый патентом РФ № 2829087, рекомендуется применять в качестве патогенетической терапии первой линии при лечении тяжёлых форм острого респираторного дистресс-синдрома токсической этиологии (в альвеолярную стадию отёка лёгких) для эффективной эвакуации геморрагического и белкового экссудата. Обоснованные в работе параметры жидкостной искусственной вентиляции лёгких могут быть использованы научно-исследовательскими организациями и конструкторскими бюро при

проектировании и модернизации отечественной реанимационной аппаратуры специального назначения. Кроме того, созданные автором инстилляционная и ингаляционная модели токсического отёка лёгких у мелких (крысы) и крупных (минипиги) лабораторных животных с рассчитанными параметрами острой токсичности соляной кислоты и хлора рекомендуются к повсеместному внедрению в практику доклинических испытаний исследовательских лабораторий и профильных институтов для стандартизированной оценки эффективности новых мембранопротекторов, сурфактантов и других лекарственных средств, предназначенных для лечения пульмонотоксических поражений.

Публикации по теме исследования

По теме диссертационной работы имеется 1 патент и опубликовано 9 работ, 5 из которых – в рецензируемых научных изданиях по специальности 3.2.4. Медицина труда, рекомендованных ВАК РФ.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация построена традиционно, изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 35 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и приложения. Список литературы содержит 156 источников, из них 37 отечественных и 119 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, новизна и практическая значимость.

В обзоре литературы (глава 1) подробно охарактеризованы современные представления об этиологии, патогенезе и стадиях ТОЛ, проанализированы существующие регламенты респираторной поддержки и ограничения метода ЭКМО, обобщены мировые данные о физико-

химических свойствах и опыте применения ПФУ-жидкостей в пульмонологии.

Во второй главе детально описан дизайн двухэтапного исследования, дана характеристика тест-систем (200 крыс Wistar и 23 минипига Wisenau), описаны свойства перфтордекалина, схемы и параметры разработанных экспериментальных образцов аппаратов ЖИВЛ («Терек-1» и др.), а также методы статистической обработки данных (критерии Шапиро-Уилка, Стьюдента, Манна-Уитни).

В третьей главе соискателем представлены результаты комплексных экспериментальных исследований на мелких лабораторных животных (крысах линии Wistar). На первом этапе главы на основе оригинального пробит-анализа кривых летальности по методу Финни автором были с высокой точностью рассчитаны показатели острой токсичности соляной кислоты при внутритрахеальном введении, составившие $LD_{50} = 0,1033 \pm 0,0154$ моль/кг. Это позволило сформировать методологический базис для создания воспроизводимых инстилляционной и ингаляционной моделей токсического отёка лёгких со 100%-й выживаемостью в контрольных группах в течение заданного терапевтического интервала. Далее в главе подробно описывается сравнительная патогенетическая эффективность различных режимов применения перфтордекалина в альвеолярной стадии отёка лёгких. Автор убедительно доказывает терапевтическую ценность нормотермического бронхоальвеолярного лаважа, обеспечивающего механическое вытеснение белковой пены и прирост сатурации артериальной крови с увеличением продолжительности жизни крыс более чем в 1,5 раза. Особое внимание в главе уделено обоснованию гипотермических технологий. Соискателем экспериментально верифицировано, что гипотермический лаваж охлаждённым перфтордекалином снижает общую продукцию экссудата в 1,29 раза, а проведение полной гипотермической жидкостной искусственной вентиляции лёгких (ЖИВЛ) со снижением ректальной температуры тела грызунов до протективного уровня $29,0^{\circ}\text{C}$

обеспечивает формирование стабильного «терапевтического окна» и приводит к увеличению продолжительности жизни животных более чем в 7 раз. Завершается глава анализом оригинальной методики «перемежающейся» газожидкостной вентиляции, синергетический эффект которой позволил оптимизировать выведение углекислого газа, снизить выраженность гиперкапнии и увеличить выживаемость крыс более чем в 4 раза по сравнению с изолированной механической ИВЛ.

В четвертой главе автором представлены результаты успешной экстраполяции разработанных технологий респираторной поддержки на крупных лабораторных животных — минипигов линии Wisenau, чьи анатомо-физиологические параметры дыхательной и сердечно-сосудистой систем максимально приближены к человеческим. Токсический отёк лёгких моделировали путём фракционного внутритрахеального введения 0,1 М раствора соляной кислоты в дозе 15 мл/кг. В ходе выполнения данного этапа работы диссертантом доказано, что применение нормотермической ЖИВЛ перфтордекалином (с температурой дыхательной среды 31,8–32,0°C) по сравнению со стандартной газовой ИВЛ увеличивает общую длительность выживания крупных животных в 5,92 раза. Этот ключевой результат детально аргументирован соискателем через динамику респираторных показателей: зафиксировано стабильное восстановление парциального давления кислорода с критических 55,2 мм рт. ст. до нормативных 80,0 мм рт. ст., а также стойкий рост индекса оксигенации с 59,9 до 100,0 мм рт. ст. Несмотря на регистрируемое в условиях ЖИВЛ постепенное нарастание гиперкапнии (до $69,5 \pm 2,0$ мм рт. ст.), автору удалось продемонстрировать сохранность метаболического статуса и стабильность показателей лактата крови у подопытных животных. Полученные функциональные данные полностью подтверждаются приведёнными в главе результатами макроскопического и микроскопического патоморфологического анализа лёгких после некропсии, зафиксировавшими выраженное сохранение

воздушности лёгочной ткани и существенное снижение объёмов геморрагического пропитывания паренхимы в группе ЖИВЛ.

Итогом диссертационного исследования стало развёрнутое и глубокое заключение, в котором соискатель последовательно обобщает и сопоставляет результаты всех этапов экспериментальной работы на мелких и крупных животных. Автор формулирует финальную патогенетическую концепцию применения перфторуглеродов при острых ингаляционных отравлениях пульмонотоксикантами на производстве, убедительно доказывая, что предложенные методы ЖИВЛ и бронхоальвеолярного лаважа действуют комплексно: как физический сурфактантоподобный фактор раскрытия альвеол, как эффективный газотранспортный агент и как локальный противовоспалительный протектор. Изложенные в заключении выводы логически вытекают из содержания глав, полностью соответствуют поставленным задачам, обладают абсолютной внутренней непротиворечивостью и подтверждают полную завершённость диссертации как самостоятельного научного труда.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К несомненным достоинствам диссертационной работы Исабекова Н.Р. следует отнести её строгую логическую последовательность, безупречную методологическую культуру проведения многоэтапного эксперимента *in vivo* и высокую патентоспособную ценность полученных результатов. Автор продемонстрировал владение сложными хирургическими и реанимационными техниками как на мелких, так и на крупных лабораторных животных, что обеспечило высокую надёжность и репрезентативность экспериментальных данных. Представленный в диссертации наглядный графический материал, включающий детализированные кривые выживаемости Каплана-Мейера и качественные микрофотографии гистологических срезов лёгких, существенно облегчает восприятие ключевых положений исследования и подтверждает объективность

сделанных выводов. Работа написана хорошим научным языком, а её структура полностью отвечает канонам кандидатских диссертаций.

Вместе с тем, по содержанию и оформлению работы у ведущей организации возникли следующие вопросы научно-дискуссионного характера:

В выводах диссертации и автореферате показана высокая терапевтическая эффективность бронхоальвеолярного лаважа оксигенированным перфтордекалином. В связи с этим возникает вопрос: как автор видит техническую и организационную возможность масштабирования данной методики на догоспитальном этапе (например, силами специализированных бригад скорой медицинской помощи или спасательных частей непосредственно на месте аварии на производстве) и потребует ли это создания портативных устройств?

При анализе результатов жидкостной искусственной вентиляции лёгких (ЖИВЛ) у минипигов в четвертой главе зафиксировано постепенное нарастание парциального давления углекислого газа и развитие дыхательного ацидоза, однако показатели лактата крови и общий метаболический статус животных оставались в пределах компенсированной нормы. Не могли бы Вы подробнее пояснить, за счёт каких именно физиологических адаптационных механизмов крупного организма удавалось удерживать метаболическое равновесие в условиях декомпенсированной гиперкапнии?

В третьей главе на мелких лабораторных животных доказано преимущество гипотермических режимов с охлаждением дыхательной жидкости до 0,5 °С, в то время как в четвертой главе на крупных животных использовался нормотермический режим ЖИВЛ с температурой перфтордекалина 31,8–32,0 °С. Поясните, пожалуйста, какими анатомо-физиологическими особенностями крупных млекопитающих или техническими характеристиками оборудования был обусловлен выбор

именно такого умеренно-гипотермического температурного диапазона для второй серии экспериментов?

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, сохраняет структуру и логику изложения материала. Опубликованные автором научные труды в полной мере и всесторонне раскрывают ключевые положения и результаты выполненной работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Заключение

Диссертационное исследование Исабекова Николая Ринатовича на тему «Научное обоснование применения перфторуглеродных жидкостей для лечения токсического отёка лёгких (экспериментальное исследование)» является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для медицины труда научно-практической задачи – разработки и экспериментального обоснования новых патогенетических подходов к респираторной терапии токсического отёка лёгких, имеющей существенное значение для медицины труда и ведомственного здравоохранения

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, обоснованности выводов и практической значимости результатов работа полностью соответствует Положению о присуждении учёных степеней, утверждённому постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автор работы, Исабеков Николай Ринатович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Исабекова Н.Р. заслушан, обсуждён и одобрен на заседании Учёного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора). Присутствовало на заседании 23 члена Учёного совета, из них 7 докторов наук, 9 кандидатов наук (протокол № 6/2026 от «13» августа 2026 г.).

Отзыв составил

Заведующий отделом
токсикологии и биопрофилактики,
ведущий научный сотрудник,
доктор биологических наук



И.А. Минигалиева

Подпись доктора биологических наук Минигалиевой Ильзиры Амировны
ЗАВЕРЯЮ:

Начальник отдела кадров
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора



Т.В. Борсук

Сведения о ведущей организации:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

Адрес организации: 620014, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30

Телефон: +7 (343) 253-87-54, +7 (343) 253-04-40

Адрес электронной почты: info@ymrc.ru; www.ymrc.ru