

Отзыв официального оппонента

По диссертации Исабекова Николая Ринатовича «Научное обоснование применения перфторуглеродных жидкостей для лечения токсического отёка лёгких (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.2.4. Медицина труда

Представленная диссертационная работа Исабекова Николая Ринатовича посвящена решению одной из наиболее актуальных проблем современной медицины труда и профессиональной патологии — экспериментальному обоснованию новых методов лечения токсического отёка лёгких, развивающегося при воздействии промышленных пульмоноотоксикантов. Автором выполнено комплексное экспериментальное исследование, направленное на разработку и научное обоснование применения перфторуглеродных жидкостей при лечении тяжёлых форм токсического поражения лёгких, сопровождающихся прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Следует отметить, что проблема острых профессиональных ингаляционных отравлений сохраняет высокую актуальность в условиях активного развития химической промышленности Российской Федерации, расширения спектра используемых химических веществ и роста числа предприятий повышенной химической опасности. Несмотря на совершенствование системы промышленной безопасности, риск аварийных выбросов токсичных веществ полностью исключить невозможно, вследствие чего сохраняется вероятность развития тяжёлых поражений органов дыхания у работников химической, металлургической, нефтехимической и других отраслей промышленности.

Актуальность темы исследования

Актуальность выполненной работы определяется высокой медико-социальной значимостью токсического отёка лёгких как наиболее тяжёлой формы профессионального ингаляционного поражения органов дыхания.

Развитие токсического отёка сопровождается быстрым повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, выраженными нарушениями газообмена и высокой летальностью даже при использовании современных методов интенсивной терапии.

Особую ценность представленной работы определяет её направленность на поиск принципиально новых патогенетически обоснованных методов лечения профессиональных поражений лёгких. В настоящее время большинство существующих подходов к терапии токсического отёка лёгких носит преимущественно симптоматический характер, тогда как применение перфторуглеродных жидкостей потенциально позволяет воздействовать непосредственно на основные звенья патогенеза заболевания — улучшать газообмен, удалять отёчную жидкость, обеспечивать рекрутирование альвеол и создавать условия для эффективной респираторной поддержки.

С позиций медицины труда особое значение имеет разработка методов, позволяющих увеличить продолжительность терапевтического окна при тяжёлых ингаляционных поражениях, возникающих вследствие воздействия промышленных токсикантов. Полученные автором результаты имеют существенное значение не только для экспериментальной токсикологии, но и для совершенствования медицинского обеспечения работников химически опасных производств.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна исследования заключается в комплексном экспериментальном обосновании новых технологий применения перфторуглеродных жидкостей при лечении токсического отёка лёгких. Автором впервые разработаны экспериментальные модели токсического отёка лёгких как у мелких, так и у крупных лабораторных животных, позволяющие воспроизводить различные варианты токсического поражения дыхательной системы, характерные для профессиональных ингаляционных отравлений. Особый научный интерес представляет доказанная возможность

использования инстилляционных моделей токсического поражения лёгких в качестве альтернативы ингаляционным моделям при проведении экспериментальных исследований, что значительно расширяет возможности последующего изучения новых методов лечения. Впервые показано, что бронхоальвеолярный лаваж перфторуглеродной жидкостью обеспечивает эффективное удаление отёчной жидкости из дыхательных путей, способствует восстановлению газообмена и существенно увеличивает продолжительность выживания животных. Несомненной научной ценностью обладает установленный автором эффект локальной и системной гипотермии, возникающей при использовании охлаждённой перфторуглеродной жидкости, что сопровождается замедлением прогрессирования токсического процесса и увеличением времени выживания животных. Отдельного внимания заслуживает разработанный автором метод перемежающейся газожидкостной искусственной вентиляции лёгких, позволивший добиться наиболее выраженного терапевтического эффекта при моделировании токсического отёка лёгких.

Практическая значимость полученных результатов

Практическая значимость диссертационной работы определяется разработкой научно обоснованных подходов к применению перфторуглеродных жидкостей при лечении токсического отёка лёгких, возникающего вследствие воздействия промышленных пульмонотоксикантов. Полученные автором результаты позволяют рассматривать жидкостную искусственную вентиляцию лёгких и бронхоальвеолярный лаваж перфторуглеродными жидкостями как перспективные направления развития респираторной терапии тяжёлых профессиональных ингаляционных поражений.

Большое практическое значение имеет разработка экспериментальных моделей токсического отёка лёгких у мелких и крупных лабораторных животных, позволяющих проводить доклиническую оценку эффективности

новых лекарственных препаратов и медицинских технологий, предназначенных для лечения острых профессиональных отравлений веществами пульмонотоксического действия.

Следует особо отметить, что разработанная автором методика бронхоальвеолярного лаважа с использованием перфторуглеродных жидкостей защищена патентом Российской Федерации, что подтверждает научную и практическую ценность полученных результатов.

Материалы исследования могут быть использованы при совершенствовании алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим при авариях на химически опасных объектах, а также при разработке новых клинических рекомендаций по лечению острых профессиональных ингаляционных поражений органов дыхания.

Анализ содержания работы

Диссертация изложена последовательно и логично, состоит из введения, четырёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Во **введении** убедительно обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, а также приведены сведения об апробации работы.

В **первой** главе представлен обстоятельный аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, посвящённый вопросам этиологии, патогенеза, клинических проявлений и современных методов лечения токсического отёка лёгких. Особое внимание уделено возможностям применения перфторуглеродных жидкостей в экспериментальной и клинической медицине, что свидетельствует о глубоком понимании автором современного состояния исследуемой проблемы.

Во **второй** главе подробно изложены материалы и методы исследования. Представлена характеристика использованных экспериментальных моделей,

лабораторных животных, аппаратуры, методик проведения жидкостной искусственной вентиляции лёгких, бронхоальвеолярного лаважа, способов статистической обработки результатов. Методологический уровень исследования следует признать высоким.

Третья глава посвящена экспериментальному обоснованию применения перфторуглеродных жидкостей у мелких лабораторных животных. Автором последовательно представлены результаты разработки моделей токсического отёка лёгких, вызванного как интратрахеальным введением соляной кислоты, так и ингаляцией газообразного хлора. Выполнено сравнительное изучение эффективности различных вариантов бронхоальвеолярного лаважа, жидкостной искусственной вентиляции лёгких и гипотермического воздействия.

Четвёртая глава содержит результаты исследований на крупных лабораторных животных. Особую ценность представляет подтверждение эффективности жидкостной искусственной вентиляции лёгких на минипигах, что значительно повышает перспективы дальнейшей клинической трансляции полученных экспериментальных данных.

Заключение, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов и отражают основные научные достижения диссертационной работы.

Личный вклад автора

Все основные этапы исследования выполнены автором лично. Соискателем разработан дизайн исследования, выполнены экспериментальные работы, проведено моделирование токсического отёка лёгких, участие в проведении бронхоальвеолярного лаважа и жидкостной искусственной вентиляции лёгких, осуществлены анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, её основные положения, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний, способных повлиять на общую положительную оценку диссертации, не имеется. Вместе с тем в ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы, представляющие научный интерес:

1. В работе использованы две методологически различные модели формирования патологии — классическая ингаляционная экспозиция хлора и суррогатная интратрахеальная инстилляцией соляной кислоты. Хотелось бы уточнить мнение автора: какова была патогенетическая и экспертная необходимость сочетанного использования обеих моделей? Означает ли это, что инстилляционная модель обладает большей стандартностью дозового воздействия, перекрывающей её нефизиологичный характер, по сравнению с ингаляционной моделью затравки в камере?

2. Для решения поставленных задач Вы использовали как мелких лабораторных животных, так и крупных. Переход от грызунов к крупным млекопитающим всегда сопряжён с существенным усложнением дизайна эксперимента. Какие ключевые анатомо-физиологические и биохимические преимущества даёт использование минипигов линии Визенау для оценки эффективности жидкостной искусственной вентиляции лёгких, и в какой мере полученные на них результаты повышают надёжность экстраполяции экспериментальных данных на клинику человека в рамках медицины труда?

3. Предложенная Вами технология бронхоальвеолярного лаважа и перемежающейся ЖИВЛ предусматривает введение значительных объёмов перфтордекалина непосредственно в респираторный тракт. Как соискатель оценивает потенциальные отдалённые риски (в частности, развитие пневмоторакса, ПФУ-торакса или фиброзирующих изменений лёгких),

зафиксированные в экспериментах, при возможном переходе от доклинического этапа к ургентной клинической практике?

4. В патогенезе разработанных диссертантом моделей терминального токсического отёка лёгких ключевым критерием верификации служило стремительное падение индекса оксигенации ниже 100 и 70 мм рт. ст. Считаете ли Вы возможным использование данных экспериментальных моделей для скрининга и гигиенической оценки эффективности антидотных и лечебно-профилактических медицинских средств защиты при воздействии новых, малоизученных или гипотетических пульмонотоксикантов (включая фторорганические соединения и новые промышленные химические агенты)?

5. В исследовании при разработке ЭМП-ТОЛ на основе оригинального пробит-анализа были с высокой точностью рассчитаны показатели острой токсичности соляной кислоты при внутритрахеальном введении. Хотелось бы уточнить гигиеническое значение этих данных: каким образом полученные Вами параметры ($LD_{50} = 0,1033 \pm 0,0154$ моль/кг) могут быть использованы в практике гигиенического нормирования или при прогнозировании масштабов медицинских последствий крупномасштабных аварийных выбросов хлора и соляной кислоты на объектах химической промышленности?

6. Существуют ли ограничения применения метода жидкостной искусственной вентиляции легких перфторуглеродными жидкостями при токсическом отеке легких?

Заданные вопросы свидетельствуют о научном интересе к диссертационной работе, не снижают ее научной ценности и не опровергают защищаемые положения.

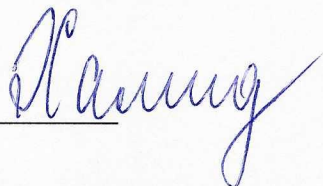
**Закключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения учёных степеней.**

Принимая во внимание вышеизложенное, считаю, что диссертация «Научное обоснование применения перфторуглеродных жидкостей для

лечения токсического отёка лёгких (экспериментальное исследование)» полностью соответствует требованиям Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор, Исабеков Николай Ринатович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4 - Медицина труда.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель Научно-исследовательского
аналитического центра РПОХБВ
Федерального бюджетного научного учреждения
«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора



Хамидулина Х.Х.

27.08.2026

Подпись Х.Х.Хамидулиной
заверяю

Начальник отдела кадров
ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана Роспотребнадзора
В.А.Плохушко



Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора
141014, Московская область, городской округ Мытищи, г. Мытищи, ул. Семашко, д. 2
Телефон: 8 (495) 586-11-44
Адрес электронной почты: Khamidulina.KhKh@fncg.ru