

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

Диссертационная работа Исабекова Николая Ринатовича направлена на восполнение одного из наиболее значимых пробелов современной неотложной токсикологии и реаниматологии – отсутствия патогенетически обоснованных методов терапии терминальной стадии токсического отёка лёгких. В рамках выполненного исследования автором предложена и экспериментально обоснована патогенетически ориентированная концепция респираторной поддержки, реализуемая посредством применения перфторуглеродных жидкостей. Предлагаемый подход ориентирован на спасение пациентов с тяжёлыми ингаляционными поражениями промышленными токсикантами в ситуациях, когда потенциал традиционной газовой искусственной вентиляции лёгких исчерпан, а прогрессирующая гипоксемия приобретает рефрактерный к терапии характер.

Следует отметить, что острые отравления газами удушающего и раздражающего действия, как групповые, так и единичные, традиционно относятся к числу наиболее значимых и сложных проблем, стоящих перед практическим здравоохранением и медициной катастроф. Динамичное развитие химического сектора экономики и усложнение логистических цепочек при транспортировке опасных грузов определяют постоянные риски возникновения масштабных очагов поражения. Формирующийся при этом токсический отёк лёгких характеризуется молниеносным течением и крайне высоким уровнем госпитальной летальности. Существующие стандарты интенсивной терапии в условиях ОРИТ преимущественно симптоматичны, что подчёркивает острую необходимость поиска и доклинического внедрения радикально новых медицинских технологий.

Актуальность темы исследования

Выбор направления исследования продиктован выраженной медико-социальной и клинической значимостью проблемы. Выход плазмы крови в альвеолярное пространство и тотальное разрушение структуры сурфактанта при воздействии пульмонотоксикантов приводят к формированию механического барьера для диффузии газов, который невозможно преодолеть простым увеличением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси.

В условиях интенсивного развития химической промышленности и внедрения новых технологий в Российской Федерации сохраняется высокий риск аварийных выбросов и профессиональных отравлений веществами удушающего и раздражающего действия (хлор, аммиак, оксиды азота и др.). Приводимые в диссертации данные о пятикратном росте числа острых профессиональных заболеваний и смертельных исходов в 2023 году по сравнению с 2014 годом являются тревожным сигналом, демонстрирующим неослабевающую социальную и клиническую значимость проблемы.

Развитие альвеолярной стадии ТОЛ, характеризующейся массивной экссудацией, коллапсом альвеол и рефрактерной гипоксемией, остается фатальным состоянием. Традиционные методы респираторной поддержки, включая газовую ИВЛ с высоким РЕЕР, часто неэффективны, а высокотехнологичные методы, такие как ЭКМО, малодоступны из-за высокой стоимости и ресурсоемкости. В этой связи поиск новых, патогенетически обоснованных подходов является критически важным.

Диссертант предлагает именно такой подход, основанный на применении перфторуглеродных (ПФУ) жидкостей. Уникальное сочетание их свойств – высокая растворяющая способность по отношению к газам, низкое поверхностное натяжение, высокая плотность и инертность – позволяет не только обеспечить газообмен, но и механически удалить отёчную жидкость и расправить спавшиеся альвеолы. Экспериментальное обоснование этого метода открывает перспективы для разработки принципиально новой

стратегии лечения терминальных состояний при ТОЛ, что определяет высокую актуальность представленного исследования.

Научная новизна полученных результатов

Научные приоритеты автора исследования сосредоточены в плоскости экспериментально-реанимационного обоснования сочетанного применения гипотермического лаважа и перемежающейся жидкостной вентиляции лёгких (ЖИВЛ) с использованием перфтордекалина.

В рамках выполненного исследования наиболее весомым вкладом является разработка и верификация двух экспериментальных моделей патологии (ЭМП): инстилляционной (интратрахеальное введение HCl) и ингаляционной (затравка газообразным хлором) – как на мелких (крысы), так и на крупных (минипиги) лабораторных животных. Критически важным является доказательство того, что инстилляционная модель, будучи более управляемой и воспроизводимой, адекватно отражает ключевые патогенетические механизмы поражения газообразным хлором, что позволяет использовать ее для скрининговых исследований. Это методологически значимое достижение.

Новым является убедительное экспериментальное доказательство того, что гипотермия, индуцированная применением охлажденных ПФУ-жидкостей, значительно усиливает терапевтический эффект. Автор показывает, что данный подход не только замедляет метаболические процессы, но и снижает продукцию отёчной жидкости, что подтверждается уменьшением массовых коэффициентов лёгких. Полученные данные о создании «терапевтического окна» с помощью гипотермической ЖИВЛ, во время которого стабилизируются жизненно важные показатели, являются концептуально новыми для токсикологии.

Предложенный автором подход, заключающийся в последовательном чередовании сеансов жидкостной и газовой ИВЛ, позволяет, с одной стороны, использовать все преимущества ЖИВЛ для коррекции гипоксемии, а с другой

– минимизировать риски, связанные с длительным пребыванием лёгких в заполненном жидкостью состоянии. Доказанное четырёхкратное увеличение времени выживания при использовании этого метода на ингаляционной модели делает его крайне перспективным для клиники.

Практическая значимость полученных результатов

Практическая значимость работы заключается в создании научно обоснованного базиса для внедрения новых технологий респираторной поддержки. Разработанные модели могут быть использованы в доклинических исследованиях для оценки эффективности новых фармакологических препаратов и методов лечения острой дыхательной недостаточности. Способ проведения бронхоальвеолярного лаважа с использованием ПФУ-жидкостей защищен патентом RU 2829087 C1, что подтверждает его новизну и готовность к практическому применению в научных и клинических целях. Полученные данные о конкретных параметрах ЖИВЛ (объёмы, частота, температура жидкости) для крупных животных создают основу для разработки протоколов, которые могут быть адаптированы для клинической практики после проведения соответствующих этапов исследований. Результаты работы могут быть интегрированы в образовательные программы по медицине труда, токсикологии и анестезиологии-реаниматологии для подготовки врачей к работе с новыми методами лечения критических состояний.

Анализ содержания работы

Диссертационное исследование структурировано по классическому принципу, изложено последовательно и включает введение, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список.

Во **введении** обоснована актуальность темы, определены цель и задачи работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, а также отражена научная новизна.

Первая глава представляет собой систематизированный анализ данных по этиопатогенезу ТОЛ и современным методам лечения, с акцентом на применение ПФУ-жидкостей. Автор критически осмысливает литературные данные, выявляя нерешенные вопросы.

Вторая глава содержит детальное описание методологического аппарата исследования. Автор подробно описывает протоколы формирования экспериментальных групп, схемы анестезиологического пособия, технику оперативного доступа, используемое реанимационное оборудование и методы статистического анализа. Методологический уровень выполненных манипуляций соответствует современным требованиям к доклиническим испытаниям.

Третья глава посвящена оценке эффективности применения перфтордекалина на моделях интратрахеального и ингаляционного повреждения у мелких лабораторных животных. Диссертант приводит сравнительный анализ различных объёмных и температурных режимов введения фторированных жидкостей в дыхательные пути.

В **четвертой** главе представлены результаты верификации разработанных подходов на крупных лабораторных животных. Особо следует отметить раздел, посвященный разработке методики ЖИВЛ на минипигах (4.1.3), где детально проанализированы параметры вентиляции и показано развитие дыхательного ацидоза. Ключевое значение здесь имеют полученные данные о стабильности показателей системной гемодинамики и возможности коррекции внутрилёгочного шунтирования крови, что обосновывает перспективность исследуемого метода.

Сформулированные в финале выводы и практические рекомендации обобщают результаты и подводят итог исследованию и полностью

коррелируют с поставленными задачами и объективно вытекают из полученных экспериментальных данных.

Личный вклад автора

Автор лично выполнил все ключевые этапы данного исследования. Соискателем самостоятельно осуществлены планирование дизайна исследования, выбор и обоснование методологических подходов, а также проведение всех экспериментов и процедур моделирования острого токсического повреждения лёгких. Автор непосредственно выполнял сеансы жидкостной респираторной поддержки на используемых биомоделях, контролировал регистрацию физиологических показателей, а также лично провёл весь объем математико-статистической обработки и аналитического обобщения экспериментального материала.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Автореферат в полной мере аккумулирует ключевое содержание диссертации, её выводы и прикладные рекомендации.

Принципиальных замечаний, способных поставить под сомнение общую положительную оценку диссертации, не установлено. Однако следует отметить, что в диссертации в ряде разделов используются термины «острое повреждение лёгких» (ОПЛ) и «синдром острого поражения лёгких», что не совсем корректно с точки зрения современной классификации. Согласно Берлинскому определению ОРДС (2012), разработанному на основе Американско-Европейской согласительной конференции, термин «острое повреждение лёгких» (acute lung injury, ALI) был упразднён как самостоятельная клиническая категория. Вместо двухуровневой системы (ОПЛ + ОРДС) была введена трёхуровневая градация тяжести ОРДС: лёгкая, средняя и тяжёлая формы, которые объединяются общим термином ОРДС. В работе, особенно в главе 1.4 («Экспериментальные модели токсического отёка лёгких») и некоторых других разделах, термины «ОПЛ» и «ОРДС»

используются как синонимы или взаимозаменяемые понятия. Учитывая, что в 2026 году (год защиты диссертации) Берлинская классификация является общепризнанным стандартом уже более десяти лет, использование устаревшего термина «острое повреждение лёгких» следует считать терминологическим недостатком. Стоит отметить, что в экспериментальных исследованиях использование термина ОПЛ допускается, однако в клинικο-ориентированной работе, посвящённой медицине труда, целесообразно строго придерживаться современной номенклатуры.

Кроме того, отдельные аспекты представленного исследования заслуживают более развернутого комментария. В рамках научной дискуссии хотелось бы получить от автора пояснения по следующим вопросам:

1. В диссертации убедительно показано, что нормотермическая ЖИВЛ на минипигах приводит к существенному увеличению paO_2 и ИО, но при этом прогрессивно нарастает дыхательный ацидоз ($paCO_2$ растет до 70 мм рт. ст.). Коррекция метаболического ацидоза проводилась введением гидрокарбоната натрия. Какова была динамика лактата в процессе ЖИВЛ? Можно ли считать, что улучшение оксигенации при проведении ЖИВЛ не приводило к адекватному регрессу метаболического ацидоза, и насколько это, по Вашему мнению, критично для выживаемости?
2. Процедура перемежающейся жидкостной вентиляции лёгких и лаважа предусматривает заполнение респираторного тракта плотной фторированной жидкостью. Каковы, с Вашей точки зрения, чёткие лабораторные и аппаратные критерии готовности экспериментального животного к прекращению жидкостной поддержки и безопасному обратному переводу на традиционную газовую ИВЛ? Существует ли риск развития вторичного альвеолярного коллапса непосредственно после эвакуации основного объёма перфторуглерода из лёгких?

3. В работе упоминается, что у ряда животных возникали осложнения в виде пневмо- или ПФУ-торака. Кроме этого, плотная ПФУ-жидкость создает значительное гидростатическое давление на сосудистое русло лёгких. Наблюдалось ли в экспериментах (особенно на минипигах) клинически значимое влияние повышенного гидростатического давления на центральную гемодинамику (например, снижение сердечного выброса, признаки острой правожелудочковой недостаточности)? Как Вы оцениваете этот фактор риска и возможные способы его минимизации?
4. Учитывая техническую сложность разработанных методов, как Вы видите организационную интеграцию жидкостной вентиляции в систему оказания помощи при ТОЛ? Является ли она методом выбора исключительно в специализированных токсикологических центрах, или же возможна разработка более простых протоколов для применения в ОРИТ общего профиля?

Выявленные замечания не снижают научной ценности диссертационной работы и не опровергают защищаемые положения.

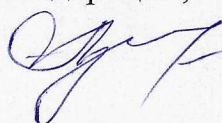
**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения учёных степеней.**

На основании всего вышеизложенного считаю, что диссертация «Научное обоснование применения перфторуглеродных жидкостей для лечения токсического отёка лёгких (экспериментальное исследование)» полностью отвечает 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 кандидатским диссертациям, а её автор, Исабеков Николай Ринатович, безусловно

заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

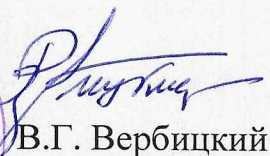
Руководитель отдела клинической токсикологии
Государственного бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
главный внештатный специалист токсиколог
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Лодягин А.Н.

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.Н. Лодягина заверяю.

Ученый секретарь
Государственного бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,
доктор медицинских наук, профессор



В.Г. Вербицкий

« 31 » ав 2026 г.

192242, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.
Тел. + 7 (812) 384-46-11; e-mail: info@emergency.spb.ru; сайт: www.emergency.spb.ru