

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора
МЕНДЖЕРИЦКОГО АЛЕКСАНДРА МАРКОВИЧА

на диссертационную работу МИРОНЮК ИРИНЫ СЕРГЕЕВНЫ
на тему: «Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты», представленную на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.5 – Физиология человека и животных

Актуальность темы исследования.

В последние годы непрекращающегося интереса исследователей и клиницистов к изучению возможности применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) при сердечно-сосудистой патологии, появились работы, расширяющие представления о терапевтических свойствах АСК и ее координационных соединений при сердечно-сосудистых патологиях. Эти вопросы касаются влияния АСК на гемостаз в целом, активизацию тромбоцитов и ее влияние на слизистую желудка. Установленные в настоящее время побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты диктуют поиск альтернативных фармакологических средств, применяемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В связи с этим, актуальность темы диссертационной работы Ирины Сергеевны Миронюк «Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты» не вызывает сомнений: учитывая высокие синтетические возможности при модификации соединений АСК, перспективным является скрининг биологической активности ее новых координационных соединений.

Решение этого вопроса может решить проблему повышения терапевтического потенциала эффективных лекарственных препаратов нового поколения, обладающих низкой токсичностью и высокой безопасностью по сравнению с АСК на фоне снижения побочных эффектов молекулы-предшественника.

Однако следует отметить незначительное количество исследований влияния АСК и ее соединений на показатели работы сердца и периферического, в том числе кожного кровообращения, что не позволяет вскрыть механизмы

вазо- и кардиотропного действия этих соединений с целью повышения терапевтического потенциала на фоне снижения побочных эффектов (раздражение и повреждение слизистой оболочки желудка) АСК.

Поэтому вопросы, поднятые в рецензируемой диссертационной работе, без сомнения, актуальны, а сама работа и полученные в ней результаты расширяют представления о влиянии координационных соединений АСК с металлами на центральную и периферическую гемодинамику.

1. Научная новизна. В диссертационной работе И.С. Миронюк впервые показано, что новые координационные соединения АСК с разными включенными микроэлементами обладают разными и качественно новыми по сравнению с АСК вазо- и кардиотропными эффектами. При проведении анализа «структура-эффект» установлено, что при включении в молекулу АСК катионов металлов (кобальта, цинка, никеля или марганца) соединения АСК в зависимости от введенного микроэлемента способствуют модификации эффектов молекулы-предшественницы на показатели центральной и периферической (кожной) гемодинамики, приводящие к изменениям показателей электрокардиограммы сердца, частоты сердечных сокращений, артериального давления, кожной микроциркуляции. Показано, что тестируемые соединения модифицируют влияние АСК на изменение морфологии слизистой оболочки желудка (СОЖ) у экспериментальных животных, снижая действие АСК. Установлено, что изменения показателей центральной и периферической (кожной) гемодинамики лабораторных животных под влиянием АСК и салицилатов зависят от дозы и продолжительности их введения включенного микроэлемента в составе комплексного соединения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов исследования никаких сомнений не вызывает, что определяется достаточным объемом проведенных исследований и полученных данных, применением современных и адекватных методов исследования и статистической обработки данных. В том числе, для реализации

поставленных задач исследования автором применен комплекс современных методов: электрофизиологических, гистологических и морфометрических. Автором получен большой объем данных, математический анализ которых выполнен корректно с помощью современных статистических методов. Выводы работы полностью вытекают из цели и задач работы.

Положения, выносимые на защиту, обладают новизной и научной ценностью с точки зрения методических подходов к оценке воздействия синтезированных химических соединений на организм экспериментальных животных.

Основные результаты диссертационного исследования обсуждались на международных и отечественных научных конференциях, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень международных реферативных баз данных и систем цитирования ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Диссертация И.С. Миронюк характеризуется несомненной теоретической ценностью, поскольку полученные в диссертации результаты дополняют современные представления о механизмах биологического действия ацетилсалициловой кислоты и синтезируемых на ее основе координационных соединений.

Следует подчеркнуть не только фундаментальное, но и важное прикладное значение выполненной работы для дальнейших доклинических исследований наиболее перспективных координационных соединений ацетилсалициловой кислоты, с металлами, а в перспективе – создания на основе тестируемых соединений высокоэффективных лекарственных препаратов для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученные результаты внедрены в учебный процесс кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», в частности в элективные курсы «Введение в фармакологию», «Организация и контроль доклинических

исследований» и в программы научно-исследовательской и производственной практик обучающихся.

Структура диссертации, соответствие специальности. Диссертация написана по стандартному плану и состоит из введения, обзора данных литературы, описания методики исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация в достаточной степени отражает данные литературы и собственных исследований, изложена на 237 страницах, содержит 61 рисунок и 14 таблиц, иллюстрирующих полученные результаты. В работе использовано 253 литературных источника, из которых зарубежных – 162.

Введение полностью отражает актуальность исследования, сформулированные научные положения, научную новизну и практическую значимость, методологию и методы исследования, степень достоверности и апробацию результатов, личный вклад автора. В работе имеет место конкретная формулировка цели и задач научных исследований.

В *первой главе* представлен аналитический обзор литературы, в котором автор уделила большое внимание описанию фармакологической и биологической эффективности ацетилсалициловой кислоты и её соединений, физиологических механизмов действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему, биологической роли микроэлементов кобальта, цинка, никеля и марганца в организме животных и человека. Обращает внимание большой объем проанализированных данных современных отечественных и зарубежных исследований. На основании анализа литературных данных автор обосновывает актуальность диссертационного исследования.

Вторая глава «*Материалы и методы исследования*». В данной главе детально изложены организация экспериментов исследования, методы исследований. Составленная автором схема исследования иллюстрирует все этапы работы и серии исследований. Все исследования на животных проводили в соответствии с принципами, изложенными в директиве 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. о

защите животных, используемых в научных целях и одобрено этическим комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Методы определения острой токсичности тестируемых соединений (зависимость токсических эффектов от дозы соединений) соответствуют общим принципам выполнения токсикологических исследований фармакологических веществ и ГОСТ 32644-2014.

Для решения поставленных задач автором применен комплекс современных электрофизиологических методов исследования функционирования сердечно-сосудистой системы (лазерная доплеровская флоуметрия, осциллометрия, электрокардиография), которые позволили получить объективные количественные данные об изменении исследуемых показателей. При анализе полученных результатов ЛДФ-метрии автор учитывал видовые (животные-человек) физиологические особенности/различия при амплитудно-частотном вейвлет анализе, что свидетельствует о высоком профессионализме. В ходе проведенных исследований осуществлялась оценка гистологических и морфометрических показателей слизистой оболочки желудка методом световой микроскопии.

Необходимо подчеркнуть четко продуманную организацию экспериментов: в каждой серии экспериментов была контрольная группа, что позволяет исключить влияние посторонних факторов на результаты эксперимента.

Материал обработан адекватными цели исследования методами статистики, что не вызывает сомнения в достоверности полученных результатов.

Таким образом, все сказанное позволяет охарактеризовать методический уровень работы как соответствующий требованиям современной физиологии.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Разнообразие экспериментальных методов, использованных в работе, позволили автору диссертации провести достаточно подробный анализ результатов исследований.

Автором проведен анализ острой токсичности тестируемых соединений АСК, который позволил в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 классифицировать их на два класса опасности.

В первой серии экспериментальных исследований автором выявлены изменения показателей тканевой микрогемодинамики, артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиографии сердца под влиянием однократного введения АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг. Проведено не только сравнение вазо- и кардиотропных эффектов тестируемых веществ с контролем и эталонным веществом (АСК), но и выявлена их дозовая зависимость. Учитывая, что при ежедневном употреблении низких доз АСК наблюдается её кумулятивный эффект, в клинической практике показано применение АСК в терапевтической дозе длительно (14 дней и более). В связи с этим автором был проведен анализ динамики показателей кожной микроциркуляции, артериального давления и частоты сердечных сокращений под влиянием АСК и ее соединений с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца при их многократном введении в дозе 10 мг/кг в течение 20 дней и оценке гисто- и морфометрических показателей слизистой оболочки желудка, в результате выявлена зависимость эффектов данных соединений от продолжительности их введения.

Результаты исследования представлены в информативных рисунках и таблицах, детально описаны и свидетельствуют о том, что комплексообразование АСК с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца может привести не только к усилению или ослаблению эффектов, свойственных молекуле предшественнице, но и к появлению новых вазо- и кардиотропных свойств, отличных от АСК.

В четвертой главе «*Обсуждение результатов исследования*» представлен анализ всех полученных в ходе исследования результатов исследования. В процессе трактовки результатов диссертант опирается на представленные в литературе точки зрения относительно рассматриваемых вопросов, а также высказывает собственную гипотезу о механизмах, обуславливающих различия

выраженности вазо- и кардиотропных эффектов, развивающихся у животных при введении тестируемых соединений.

Полученные автором данные свидетельствуют о том, что новые координационные соединения АСК с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют вазо- и кардиотропные эффекты АСК, приводят к изменениям показателей центральной и периферической (кожной) гемодинамики, электрокардиографии сердца, которые зависят как от включенного металла, входящего в состав комплексного соединения, так и от дозы и продолжительности его введения, что позволяет не только усилить или ослабить физиологические эффекты, характерные для АСК, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы.

Заключение посвящено анализу полученных в диссертационной работе результатов. Обобщая собственные и литературные данные, автор четко и логично обосновала механизмы вазо- и кардиотропных эффектов комплексных соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца и представила гипотетическую схему выявленных эффектов.

Диссертационная работа завершается шестью выводами, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Список литературы составляют 253 источника, из них иностранных – 162, что свидетельствует о высокой заинтересованности диссертанта в качестве и актуальности своего исследования.

Следует отметить, что диссертационная работа логично построена, отличается внутренним единством изложения, высокой научной и практической значимостью.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, содержат иллюстрации и таблицы.

Диссертационная работа *соответствует паспорту научной специальности 1.5.5* – физиология человека и животных, поскольку связана с изучением функционирования организма животных, использует поведение, физиологические и морфологические подходы для анализа функций организма.

Оценивая в целом диссертационную работу положительно, следует остановиться на некоторых вопросах и замечаниях, которые нуждаются в дополнительных комментариях:

1. В связи с чем исследовали соединения АСК с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца, а не другими катионами, в т.ч. другой валентности?
2. Представлялось бы интересным сравнение влияния соединений АСК с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца с эффектами препаратов на базе АСК с магнием. Есть ли данные литературы на эту тему? Почему автор не брала в качестве контрольной группы животных, которым бы вводили АСК с магнием?
3. Почему эффекты вводимых соединений исследовали на экспериментальных животных, которые не были группой риска сердечно-сосудистых заболеваний (линейные животные с риском артериальной гипертонии, либо в модели стресса)?
4. В качестве замечания: почему использовали термин «биметалл», который используют для обозначения композиционных материалов, состоящий из двух или более различных слоев металлов или их сплавов? Возможно автор имел в виду бивалентные металлы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Миронюк Ирины Сергеевны «Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты» является законченной научно-квалификационной работой. Учитывая актуальность проведенного исследования, его достаточно высокий методический уровень, новизну полученных результатов, теоретическое и практическое значение, можно заключить, что представленная диссертационная

работа полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168 с изменениями от 26.05.2020 №751, от 20.03.2021 №426), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Миронюк Ирина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:
Профессор кафедры биологии
и общей патологии,
ФГБОУ ВО «Донской государственный
технический университет»,
д.б.н., профессор

А.М. Менджеричский

31.03.2022

Адрес места работы: ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет», 344000 г Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1, ауд. 6-201,6; тел.: +79185547667; e-mail: amendzheritskiy@mail.ru

Подпись д.б.н., профессора
А.М.Менджеричского
Удостоверяю
И.О. Ученого секретаря
Ученого совета



В.Г. Ильин