



САМАРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
SAMARA UNIVERSITY

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева»

ул. Московское шоссе, д. 34, г. Самара, 443086
Тел.: +7 (846) 335-18-26, факс: +7 (846) 335-18-36
Сайт: www.ssau.ru, e-mail: ssau@ssau.ru
ОКПО 02068410, ОГРН 1026301168310,
ИНН 6316000632, КПП 631601001

07 АПР 2022

№ 104-1449

На № _____

от _____



А.Б. Прокофьев

«07» апреля 2022 г.

М.П.

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор, проректор по
научно-исследовательской работе
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Самарский национальный
исследовательский университет
имени академика С.П. Королева»

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» 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.

Диссертационная работа Миронюк И.С. посвящена одной из малоизученных и актуальных проблем современной физиологии – исследованию изменений, происходящих на уровне периферического и центрального звеньев сердечно-сосудистой системы у животных при введении им новых координационных соединений ацетилсалициловой кислоты (АСК), в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный металл-микроэлемент. В связи с этим установление механизмов вазо- и кардиотропного действия координационных соединений АСК с металлами является актуальным для физиологии и медицины.

В настоящее время все больший интерес специалистов различных областей привлекает сосудистое микроциркуляторное русло, поскольку оно является

важной частью сердечно-сосудистой системы, осуществляет взаимосвязь тканевого метаболизма и центральной гемодинамики и отражает фундаментальные тканевые физиологические процессы. Микроциркуляция реагирует на метаболические сигналы из ткани для регуляции кровотока, и, наоборот, ткани реагируют на медиаторы, высвобождаемые из микрососудов в ответ на химические стимулы. В силу этого микроциркуляторное русло является той областью, в которой в первую очередь происходят сдвиги компенсаторно-приспособительного характера и формируются патологические изменения. Все это делает кожное кровообращение репрезентативной моделью для изучения механизмов не только сосудистых заболеваний, но и для оценки текущего состояния сердечно-сосудистой системы при доклинических исследованиях различных химических соединений. Принимая во внимание биологическую важность процессов, происходящих на уровне центрального и периферического звеньев сердечно-сосудистой системы, является актуальным исследование их изменений у животных при введении им новых координационных соединений АСК.

Следует отметить, что важной задачей остается не только расширение и усиление известной терапевтической активности, но и снижение, а по возможности ликвидация побочных эффектов, поскольку применение АСК сопровождается значительным количеством побочных эффектов (гастропатии).

Актуальность исследования подтверждается его выполнением в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований «Координационные соединения ацетилсалициловой кислоты: синтез, биоскрининг и целенаправленный поиск нейро- и психотропных свойств» (проект № 20-33-70142).

Таким образом, тема диссертационной работы «Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты», без сомнения, актуальна.

Научная новизна исследования. Автором диссертационной работы впервые установлено, что комплексобразование АСК с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца приводит к появлению новых вазо- и кардиотропных свойств, отличных от АСК, и зависит от биметалла, дозы и продолжительности введения тестируемых соединений. Впервые выявлено, что при введении животным координационных соединений АСК развиваются противоположные варианты вазотропных изменений: вазодилатация на фоне гипотензии и вазоконстрикция, связанная с гипертензией. Соискателем установлены данные об изменениях морфологии слизистой оболочки желудка у животных после курсового введения салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца, отличных от АСК, которые могут иметь решающее значение для снижения побочных эффектов препарата.

Теоретическая и практическая значимость работы. Исследование имеет научно-практическую значимость, поскольку направлено на выявление биологической активности вновь синтезируемых координационных соединений

АСК и на поиск их вазо- и кардиотропных свойств. Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в расширении представлений о физиологических механизмах действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему. Результаты диссертационного исследования имеют практическое значение для дальнейших доклинических исследований наиболее перспективных координационных соединений АСК, что позволит провести целенаправленный синтез этих соединений с целью создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, полученные материалы исследования 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 и в программы научно-исследовательской и производственной практик обучающихся.

Обоснованность использованных в работе методов. Диссертационная работа Миронюк Ирины Сергеевны выполнена на высоком современном научно-методическом уровне с применением высокоинформативных электрофизиологических, гистологических, морфометрических и статистических методов и на материале, достаточном для получения аргументированных положений. В описании методов исследования представлено большое количество фото- и иллюстративного материала, приведена схема исследований, что упрощает восприятие совокупности экспериментов, проведенных автором.

При анализе результатов исследования диссертантом использовались общепринятые методы статистической обработки с применением современного программного обеспечения. Используемые методы исследования адекватно применены для решения поставленных задач.

Исследование соответствует этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрено этическим комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского».

Достоверность результатов проведенных исследований. Высокая степень достоверности результатов, полученных в диссертационной работе Миронюк Ирины Сергеевны, не вызывает сомнений, поскольку базируется на достаточном экспериментальном материале, методологически правильном дизайне работы.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 237 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав, включающих обзор литературы, описание организации, материалов и методов исследования, главы с изложением результатов собственного исследования и главы с их обсуждением, а также выводов, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 61 рисунком. Библиографический указатель включает в себя 253 источника, из них зарубежных – 162 источника.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы исследования, определены цель и задачи, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературных данных» представлен обширный литературный материал с учетом современных сведений по теме исследования. Обобщены сведения о физиологических и молекулярных механизмах действия ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений на сердечно-сосудистую систему в норме и патологии, в том числе различных физиологических и биохимических звеньев гомеостаза организма: вазорегулирующей функции эндотелия сосудов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз; фибринолиза; процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты; циклооксигеназного и липоксигеназного путей окисления арахидоновой кислоты; молекулярных маркеров процессов воспаления (простагландины; про- и противовоспалительные цитокины; противовоспалительные липидные медиаторы). Описана биологическая роль микроэлементов кобальта, цинка, никеля и марганца в организме животных и человека.

Проведенный анализ литературных данных актуализирует очевидность проблемы и доказывает необходимость данного диссертационного исследования.

Во второй главе **«Материал и методы исследования»** дается подробное описание материалов и методов, использованных в работе.

Протокол исследования соответствует этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрен этическим комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол №3 от 23.03.2021).

Обращает на себя внимание большой объем экспериментальных исследований на 22 группах крыс-самцов линии Вистар (320 особей) с использованием комплекса современных электрофизиологических (лазерная доплеровская флоуметрия, электрокардиография, осциллометрия), гистологических, морфометрических и статистических методов. Такой подход потребовал от автора уверенного владения всем комплексом перечисленных экспериментальных методик.

Исследование включало определение острой токсичности и выбор доз тестируемых соединений и две серии экспериментов, при этом первая серия была направлена на оценку изменений показателей кожной микрогемодинамики, артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы под влиянием АСК и ее координационных соединений при их однократном введении в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, а вторая серия включала анализ динамики исследуемых показателей под влиянием АСК и ее координационных соединений в дозе 10 мг/кг при их многократном введении в течение 20 дней и оценке гисто- и морфометрических показателей слизистой оболочки желудка крыс. Представленная в этом разделе схема наглядно демонстрирует этапы проведения экспериментальных исследований что, несомненно, является сильной стороной работы.

К преимуществам диссертационного исследования следует отнести и использование неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии, который с вейвлет анализом колебаний микрокровотока позволяет получить большое количество объективных данных о состоянии системы микроциркуляции и функционировании ее регуляторных механизмов.

В целом, на основании анализа данного раздела можно сделать вывод о достаточном анализируемом объеме выборки, адекватности применения электрофизиологических, гистологических, морфометрических и статистических методов исследования.

В третьей главе **«Результаты исследования»** автором представлен большой объем результатов собственных исследований, которые изложены логично и аргументировано. Глава иллюстрирована хорошего качества рисунками и достаточно информативными таблицами, существенно облегчающими восприятие представленного экспериментального материала.

Анализ острой токсичности тестируемых соединений АСК позволил в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 классифицировать их на два класса опасности.

В первой серии экспериментальных исследований автором выявлены изменения показателей кожной микрогемодинамики, артериального давления, электрокардиограммы и хронотропной функции сердца крыс под влиянием однократного введения салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, которые соответствуют профилактической, терапевтической и однократной (нагрузочной) дозе для человека при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Данные исследования позволили не только установить дозовую зависимость вазо- и кардиотропных эффектов тестируемых координационных изменений, но и провести сравнительный анализ регистрируемых изменений с эталонным веществом (АСК), который хорошо представлен на диаграммах коэффициента эффективности биологического действия салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца по сравнению с молекулой предшественницей АСК.

Поскольку в клинической практике чаще используется курсовое применение АСК (14 дней и более) в малых дозах, поэтому во второй серии исследований автор проанализировал динамику показателей кожной микрогемодинамики, артериального давления, сердечных сокращений под влиянием многократного введения АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг и установила зависимость выявленных реакций от продолжительности введения тестируемых соединений.

Известно, что к наиболее частым нежелательным реакциям, связанным с длительным приемом АСК, являются гастропатии. Поэтому к преимуществам диссертационного исследования следует отнести анализ действия АСК и тестируемых салицилатов на гистологические и морфометрические показатели слизистой оболочки желудка животных, в результате которого показано, что салицилаты кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют влияние АСК на изменение морфологии слизистой оболочки желудка животных, что может иметь решающее значение для снижения побочных эффектов.

В четвертой главе **«Обсуждение результатов исследования»** автор обстоятельно анализирует результаты исследований с использованием

имеющихся в литературе сведений по тематике работы. Результаты исследований существенно дополняют немногочисленные данные клинических и экспериментальных исследований и демонстрируют, что вазо- и кардиотропные эффекты новых координационных соединений АСК зависят от входящего в комплексное соединение с ацетилсалициловой кислотой биметалла, дозы и продолжительности введения тестируемых соединений. Кроме этого установлено и обосновано, что комплексообразование ацетилсалициловой кислоты с металлами может привести не только к усилению или ослаблению эффектов, свойственных молекуле-предшественнице, но и к появлению новых вазо- и кардиотропных свойств, отличных от АСК.

Обсуждены механизмы действия АСК и ее координационных соединений кобальта, цинка, никеля и марганца и показано, что по ряду критериев координационные соединения АСК с металлами имеют мультимодальный характер биологического и химического действия, оказывая существенное влияние одновременно на несколько молекулярных мишеней.

В **Заключении** представлена гипотетическая схема механизмов вазо- и кардиотропного действия ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений, которая наглядно иллюстрирует анализ «структура-эффект», что, несомненно, является сильной стороной работы.

Выводы диссертации обобщают полученные данные, соответствуют поставленным задачам, являются обоснованными и достоверными.

Работа изложена грамотно, оформлена в соответствии с требованиями.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа Миронюк Ирины Сергеевны по проблематике, сформулированной цели и поставленным задачам соответствует паспорту специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, поскольку связана с изучением функционирования организма животных под влиянием химических соединений, использует физиологические и морфологические подходы для анализа функций организма по следующим областям исследования: п. 2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических процессов и функций человека и животных; п. 3 Исследование закономерностей физиологических процессов и функций отдельных систем (нервной, внутренней секреции, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, пищеварения, обмена веществ и энергии, терморегуляции, выделения, размножения, лактации и др.) и органов организма человека и животных разных таксонов в норме и эксперименте.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Данные, представленные в автореферате, отражают основное содержание диссертационной работы.

Публикационная активность соискателя и личный вклад, апробация результатов работы. Результаты работы обсуждены на ряде конференций, в том числе с международным участием. Основные результаты представлены в 14 печатных работах, 10 статей из которых опубликованы в журналах,

рекомендованных ВАК РФ по специальности физиология, 4 – в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

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

1. Согласно общим принципам выполнения доклинических исследований, оценку безопасности, качества и эффективности лекарственных средств проводят на животных обоего пола одного возраста (разброс по исходной массе не должен превышать 10%). Необходимо пояснить, почему в представленном диссертационном исследовании использовались только крысы-самцы.
2. В ходе выполнения работы выполнено несколько серий исследований с использованием значительного количества животных (320 особей) как с однократным, так и с многократным введением тестируемых соединений, которые, вероятно, проводились в течение длительного времени и в разные сезоны года. Учитывалось ли возможное влияние суточных и сезонных ритмов на показатели микроциркуляции, центральной гемодинамики, хронотропной функции сердца?
3. В работе не учитывалась индивидуальная чувствительность животных к тестируемым соединениям. Такой подход позволяет выявить основные тенденции, но нивелирует индивидуальные различия, однако хорошо известно, что всегда можно обнаружить особей устойчивых и сенситивных к действию различных факторов, в том числе и химических.
4. Как оценить перспективы дальнейшего практического применения полученных результатов для оценки специфической фармакологической активности тестируемых соединений?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Миронюк Ирины Сергеевны на тему: «Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, внесенными постановлениями правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, 01.10.2018 г. №1168, от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям 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.

Отзыв подготовлен Инюшкиным Алексеем Николаевичем, заведующим кафедрой физиологии человека и животных, доктором биологических наук, профессором.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены на заседании кафедры физиологии человека и животных (протокол №8 от 31 марта 2022 г.).

Председатель

Зав. кафедрой физиологии человека и животных
доктор биологических наук, профессор

Инюшкин А.Н.

Секретарь

кандидат биологических наук, доцент

Зайнулин Р.А.

31 марта 2022 г.

