

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук

ДЕРЮГИНОЙ АННЫ ВЯЧЕСЛАВОВНЫ

на диссертационную работу Миронюк Ирины Сергеевны

«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

Диссертационная работа И.С. Миронюк посвящена исследованию механизмов вазо- и кардиотропного действия салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца, что направлено на поиск новых терапевтически эффективных соединений на фоне снижения побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты. Сердечно-сосудистая система (ССС), обеспечивая полноценное кровоснабжение организма в различных условиях его жизнедеятельности, может являться индикатором, позволяющим оценить влияние различных факторов на состояние организма. Анализ центрального и периферического кровообращения отражает приспособительные реакции регуляторных систем. Учитывая, что на уровне микроциркуляторного русла происходят основные обменные процессы, а нарушение кровотока в системе микроциркуляции является общим звеном многих патологических процессов, работы по изучению механизмов микроциркуляторных и гемодинамических изменений при воздействии возможных потенциальных корригирующих соединений для улучшения состояния гемодинамики являются актуальными. Проведенный в работе анализ состояния кожной микроциркуляции, дает возможность оценить местные метаболические, миогенные, нейровегетативные, гуморальные механизмы, и в совокупности с оценкой артериального давления, электрокардиографией (ЭКГ), гистологическими исследованиями, позволяет комплексно характеризовать координационные соединения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и выявить наиболее

эффективные звенья их воздействия на сердечно-сосудистую систему организма, что имеем как теоретическую, так и практическую значимость.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В работе впервые проведено комплексное исследование координационных соединений АСК с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца на показатели центральной и периферической (кожной) гемодинамики, ЭКГ сердца и выявлены особенности вазо- и кардиотропных эффектов, которые зависят от металла-микроэлемента, входящего в состав комплексного соединения, от дозы и продолжительности введения салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца.

Впервые показано, что соединения АСК с катионами металлов кобальта, цинка, никеля и марганца при однократном введении вызывают три типа вазотропных реакций, на фоне однонаправленного изменения хронотропной функции сердца и показателей ЭКГ, однотипных с действием АСК. При многократном воздействии соединений АСК с катионами металлов кобальта, цинка, никеля и марганца установлена зависимость вазо- и хронотропных реакций от продолжительности их курсового введения.

Показано, что салицилаты кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют влияние АСК на изменение гистологической структуры СОЖ животных.

Проведённый анализ соединения АСК с катионами металлов кобальта, цинка, никеля и марганца выявил эффективные звенья воздействия исследуемых салицилатов, что позволяет усилить, ослабить или модифицировать физиологические эффекты, характерные для АСК, и может быть использовано для целенаправленного синтеза комплексных соединений АСК с металлами, а в дальнейшем для разработки новых лекарственных средств для терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Структура работы

Диссертация изложена на 237 страницах, включает в себя 4 главы, 61 рисунок, 14 таблиц, 253 источника цитируемой литературы. Работа состоит

из введения, обзора литературных данных, материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы.

Глава 1 – обзор литературных данных проведен по темам: фармакологическая и биологическая эффективность АСК и её координационных соединений; физиологические механизмы действия салицилатов на ССС; биологическая роль микроэлементов кобальта, цинка, никеля и марганца в организме животных и человека. В обзоре литературы подробно разобрано биологическое действие АСК и представлены литературные данные влияния на различные аспекты жизнедеятельности ее координационных соединений. Отдельно и очень подробно рассмотрено действие АСК на ССС и систему гемостаза, рассмотрена эффективность применения АСК при сердечно-сосудистой патологии. Отмечено, что основной механизм действия салицилатов связан с угнетением системы циклооксигеназ, синтеза простагландинов, что в дальнейшем в работе будет широко обсуждаться. Кроме того, в обзоре литературы представлены и другие механизмы действия АСК.

Обзор литературы носит аналитический характер, с обоснованием необходимости решения не исследованных проблем. Более половины цитируемых источников относятся к новому тысячелетию, следовательно, актуальность проводимых исследований не вызывает сомнений. В качестве замечания можно отметить, что в представленном обзоре биологическая роль микроэлементов кобальта, цинка, никеля и марганца отражена очень обобщенно с небольшим количеством использованных источников литературы. Хотя, при прочтении всей работы, в обсуждении результатов представлено большое количество современных данных по использованным микроэлементам.

Глава 2 включает описание материалов и методов исследования и занимает важное место в данной работе в связи с большим объемом экспериментального материала. Подробно представлен дизайн исследования,

тестируемые координационные соединения АСК и методы исследования. Представлена информация об оборудовании. Следует отметить комплексный подход исследований, который включал сочетание электрофизиологических методов: анализ показателей кожной микрогемодинамики, артериального давления, частоты сердечных сокращений, показателей электрокардиограммы и использование морфологического метода: гистологического анализа слизистой оболочки желудка крыс. Методики описаны подробно и их выбор обоснован целью и задачами исследования. Использование данных методов дает возможность качественно и количественно оценить состояние микроциркуляции, состояния ССС и оценивать функциональное состояние регуляторных механизмов. Дополняются полученные сведения морфометрическими характеристиками тканевых структур гистологических препаратов для биоскрининга исследуемых соединений на слизистую оболочку желудка (СОЖ).

Главы 3 и 4 включают основной раздел работы, в котором описаны результаты исследования и проведен анализ полученных результатов с данными литературы.

Глава 3 включает 6 разделов по изучению токсичности тестируемых соединений, показателей тканевой микрогемодинамики, артериального давления, хронотропной функции сердца, показателей электрокардиограммы, гистологических показателей слизистой оболочки желудка под влиянием координационных соединений АСК с металлами. В результате проведенного исследования зарегистрированы изменения осцилляторных и неосцилляторных показателей ЛДФ-метрии, показателей сосудистого тонуса и объемного кровотока микрососудов кожи крыс после введения тестируемых салицилатов, выявлены отличия этих изменений по сравнению с контролем и значениями этих показателей у животных, которым вводили эталонное вещество (АСК) и зависимость этих изменений от дозы и времени вводимого вещества. Отмечено, что координационные соединения АСК на

кровоток вызывали разнонаправленный характер воздействия, как при однократном, так и многократном введении тестируемых соединений.

Следует отметить, что результаты изложены очень подробно и в ряде мест дублируются с обсуждением результатов.

Достоинством является объединение разнообразных эффектов салицилатов по трем типам, что дало возможность выявить общность и различие регуляторных механизмов действия тестируемых соединений.

С учетом того, что длительный прием аспирина вызывает раздражение и повреждение СОЖ, в работе проведен анализ влияния салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг на гистологические и морфометрические показатели СОЖ.

В обсуждении результатов дается интерпретация полученных в ходе настоящей работы данных. При обсуждении автор отмечает как сходство со сведениями библиографических источников, так и указывает на противоречия, если таковые имеются.

Заключение работы содержит возможные механизмы реализации действия исследуемых салицилатов с учетом литературных данных.

Полученные многочисленные результаты структурированы в таблицы и хорошо иллюстрированы. В качестве замечания можно указать на сложность восприятия информации в описательной части результатов при чередовании разделов связанных с действием АСК и салицилатов при однократном воздействии с последующим исследованием многократного воздействия динамики салицилатов дозы 10 мг/кг на показатель, а потом с возвращением к исследованию следующего показателя при однократном воздействии. В автореферате такая цикличность описания результатов отсутствует, что значительно улучшает подачу материала.

Выводы диссертации обоснованы представленным экспериментальным материалам.

Степень обоснованности и достоверности результатов, и выводов, сформулированных в работе

Достоверность результатов и выводов определяется достаточным объемом экспериментальных исследований, современным высокотехнологичным оборудованием с репрезентативной выборкой животных, статистической обработкой полученных результатов. Результаты проведенных исследований представлены в материалах всероссийских и региональных конференций. По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 4 статьи цитируемых в Scopus и Web of Science.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Оценивая в целом диссертационную работу положительно, следует остановиться на некоторых вопросах, которые нуждаются в пояснениях:


1. Регистрация и анализ показателей ЭКГ осуществлялись в условиях ингаляционного изофлуранового наркоза. Как в работе оценивалось действие наркоза на данные показатели?
2. Поясните на основании каких результатов вы считаете, что наиболее перспективным соединением является салицилат цинка (отмечено в последнем абзаце заключения), хотя при однократном его воздействии наблюдался рост АД и увеличение амплитуд эндотелиальных, миогенных, нейрогенных и пульсовых волн в ЛДФ-грамме животных, что приводит к гиперемии тканей у животных, а при многократном воздействии салицилат цинка вызывал выраженный положительный хронотропный эффект с 5 по 20 сутки и пролонгированный рост давления к 20 суткам.

Указанные замечания и вопросы не являются принципиальными, являются дискуссионными и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

По актуальности, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований диссертационная работа Миронюк Ирины

Сергеевны «Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты», соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных, п.9 «Постановления РФ N 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 02.08.2016 N 355), а автор заслуживает присуждения степени кандидата наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

доктор биологических наук,  Дерюгина Анна Вячеславовна
доцент, заведующая кафедрой
физиологии и анатомии
Института биологии и биомедицины
ФГАОУ ВО «Национальный
Исследовательский Нижегородский
государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»
603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23.
тел.: 8 (831) 462-32-11
e-mail: deryugina@ibbm.unn.ru

04.04.2022

Подпись А.В. Дерюгиной заверяется
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского»
кандидат социологических наук



 Черноморская Лариса Юрьевна