

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Миرونюк Ирины Сергеевны на тему:  
«Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных  
соединений ацетилсалициловой кислоты», представленной  
на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных**

Распространенной проблемой современности являются патологии сердечно-сосудистой системы, что предопределяет необходимость как поиска новых эффективных лекарственных средств, так и возможность использования традиционных терапевтических препаратов при условии повышения их эффективности на фоне снижения нежелательного побочного действия.

На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота (аспирин), эффективность и безопасность которого подтверждены многочисленными исследованиями, рассматривается в качестве «золотого стандарта» профилактики и терапии сердечно – сосудистых заболеваний, прежде всего - ишемической болезни сердца. Вместе с тем в настоящее время установлено, что около 30-40% пациентов, принимающих препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), имеют клиническую либо лабораторную резистентность к аспирину, что является одной из важнейших проблем противотромботической терапии в реальной клинической практике. Помимо этого, клиницисты часто сталкиваются с возникновением тромбоцитопении на фоне длительного приема аспирина. Кроме того, при использовании АСК, относящейся к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), весьма высок и риск развития НПВП-индуцированной гастропатии, требующей изменения схем лечения и использования дополнительных лекарственных средств.

Таким образом, несмотря на более чем 100-летнюю историю использования аспирина, перспективным является создание новых лекарственных средств на основе АСК, усиливающих её терапевтическую активность и уменьшающих возможность развития побочных эффектов.

Следует отметить, что действие аспирина на систему гемостаза и центральную гемодинамику достаточно хорошо изучено, тогда как сведения о влиянии АСК и ее координационных соединений на периферическое микроциркуляторное русло практически отсутствуют. Такие исследования являются особенно актуальными в настоящее время в условиях сложившейся эпидемиологической обстановки, поскольку при COVID-19 основные нарушения развиваются именно на уровне микроциркуляции с развитием системной дисфункции эндотелия (вазомоторной и обменной) и активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза.

Автором диссертационной работы впервые изучены эффекты большого количества новосинтезированных координационных соединений АСК с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца. Обращает на себя внимание продуманный дизайн исследования: последовательно были определены

химическая чистота новосинтезированных соединений, на 100 крысах изучена их острая токсичность и только после этого автором были выбраны дозы (нагрузочные, терапевтические и профилактические) для однократного и многократного введения экспериментальным животным. Подобный подход, безусловно, обеспечивает достоверность полученных результатов и вызывает доверие к сделанным выводам.

Автором исследованы изменения осцилляторных и неосцилляторных показателей кожного микроциркуляторного русла, их связь с показателями центральной гемодинамикой и установлено, что новые координационные соединения АСК, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент, обладают не только более выраженными, но зачастую и качественно новыми по сравнению с АСК вазо- и кардиотропными эффектами.

Выделены и детально описаны три основных типа вазотропных эффектов координационных изменений при однократном введении различных доз, а также при многократном введении тестируемых соединений. При однократном введении отмечено отрицательное хронотропное действие, а при многократном — положительный хронотропный эффект.

Представляется, что обнаруженные качественно новые по сравнению с АСК вазо- и кардиотропные эффекты, причем различные для отдельных тестируемых соединений, могут в дальнейшем послужить основой для персонафицированной антиагрегантной терапии в зависимости от исходного состояния пациента, что повышает актуальность работы и свидетельствует о перспективности данного направления исследований.

Особую значимость имеет оценка показателей ЭКГ и выявленное автором удлинение интервала QT после введения АСК и всех салицилатов, поскольку данные изменения являются предиктором желудочковых аритмий и внезапной смерти. Полученные автором результаты уже сейчас могут быть использованы в практической кардиологии, поскольку в настоящее время подавляющее число больных ИБС получает АСК, у некоторых из них встречается и синдром удлиненного QT. Данные исследования И.С. Миронюк заставляют не только особо внимательно относиться к таким пациентам, но и позволяют говорить о необходимости проведения анализа влияния АСК именно на продолжительность интервала QT, особенно при его исходном увеличении.

Помимо повышения терапевтической эффективности салицилатов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний важной задачей исследователей и клиницистов является снижение побочных эффектов, связанных, в частности, с гастропатиями верхних отделов пищеварительного тракта, возникающих в связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и характеризующихся повреждением слизистой оболочки желудка (развитием эрозий, язв и их осложнений). Поэтому установленные автором данные об изменениях морфологии слизистой оболочки желудка у животных под влиянием салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца, отличных от АСК, могут иметь решающее значение для снижения побочных эффектов препарата.

Исследование проведено на большом экспериментальном материале, с использованием современных методов контроля, корректно проведена статистическая обработка полученных данных.

Результаты работы хорошо описаны и апробированы в научных публикациях и на конференциях. Сделанные заключение и выводы закономерно вытекают из представленных в автореферате результатов исследования.

Исходя из представленных в автореферате сведений, диссертация написана на высоком научном уровне, соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям, а ее автор, Миронюк Ирина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Профессор кафедры терапии с курсами кардиологии,  
функциональной диагностики и гериатрии

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный

медицинский университет

имени В.И. Разумовского»,

доктор медицинских наук, доцент

С.С. Паршина

*Паршина*

Подпись С.С. Паршиной удостоверяю

8 апреля 2022 г.

Адрес места работы: ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:  
Начальник ОК СГМУ

*Мауф*

