

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Журавлевой Марины Владимировны на диссертационную работу Бахтина Виктора Михайловича на тему «Роль дефицита магния в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность исследования

Назначение антибактериальной терапии в условиях неуклонного нарастания антибиотикорезистентности представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Особые сложности составляет выбор препарата при наличии у пациента факторов риска развития нежелательных реакций.

Применение фторхинолонов ассоциируется с рисками повреждения многих систем органов, включая сердечно-сосудистую. Наличие у пациента кардиоваскулярной патологии способствует развитию лекарственно-индуцированных заболеваний, включая поражение аорты по типу аневризмы и диссекции, патогенез которого непрозрачен. В качестве одного из возможных механизмов поражения аорты под действием фторхинолонов автор диссертации Бахтин В.М. рассматривает нарушение обмена магния. Действительно, данное состояние широко распространено среди пациентов кардиологического профиля, а ионы магния играют существенную роль в функционировании соединительнотканых структур, в т. ч. стенки аорты.

Коррекция рисков развития нежелательных кардиоваскулярных реакций способна повысить переносимость терапии фторхинолонами, для чего требуется изучение механизмов их развития. Решение данной научной задачи имеет практическое значение с точки зрения возможности выбора препаратов в условиях ограниченной чувствительности патогенных бактерий. Вышесказанное обуславливает высокую актуальность работы, выполненной Бахтиным В.М.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Впервые в эксперименте *in vitro* с использованием специальной методики автор экспериментально продемонстрировал, что соединения магния со фторхинолонами значительно прочнее, чем с эндогенными лигандами – цитратом и глицином, причём процесс комплексообразования протекает в физиологических условиях. Высказанное автором предположение о возможности конкуренции фторхинолонов с биоорганическими соединениями за ион магния было подтверждено в ходе выполненного на следующем этапе эксперимента на лабораторных кроликах, где было показано, что левофлоксацин индуцирует внутриклеточный дефицит магния, а также связанное с ним повреждение соединительной ткани в виде снижения механической прочности стенки аорты. В эксперименте третьего этапа также был получен новый результат – показана возможность снижения рисков повреждения аорты на фоне терапии левофлоксацином с помощью препаратов магния. Таким образом, выполненная Бахтиным В.М. работа обладает внутренним единством, а полученные в ходе её выполнения результаты характеризуются несомненной научной новизной.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Достоверность результатов выполненной Бахтиным В.М. работы обусловлена: а) грамотным планированием исследования с разделением его на взаимосвязанные этапы; б) глубоким анализом научной литературы по теме исследования; в) использованием современных и разнообразных методов исследования, включая специально разработанную автором методику анализа комплексообразующих свойств лекарственных соединений по отношению к ионам магния, определение внутриклеточного уровня магния с применением масс-спектрометрии, механическое испытание аорты на одноосное растяжение и др.; использование каждого из методов подробно обосновано; г) достаточным объёмом полученного материала, включая исследование комплексообразующих свойств пяти соединений в различных концентрациях с многократным повторением опытов, исследованием свойств фторхинолонов в экспериментах на 20 и 30 кроликах; д) грамотной статистической обработкой полученных данных с применением современных программных пакетов Statistica 13 и Jamovi 2.3.26.; е) всесторонним обсуждением полученных результатов и сравнением их с данными других исследователей.

Выносимые на защиту научные положения отражают ключевые моменты диссертационной работы. Выводы логично вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных результатах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные Бахтиным В.М. результаты имеют высокую научную ценность для современной медицины. Теоретическое значение работы заключается в обосновании роли комплексообразования фторхинолонов с ионами магния в механизме развития поражения органов сердечно-сосудистой системы при терапии данными препаратами. Практическая значимость диссертации состоит в обосновании применения препаратов магния как средств, позволяющих снизить риски поражения аорты в ходе терапии фторхинолонами.

Значимость результатов работы подтверждается их внедрением в учебный процесс кафедры фармакологии и клинической фармакологии, кафедры общей химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, в лечебную деятельность ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург».

Полнота изложения результатов работы в печатных изданиях

Материалы диссертации достаточно полно представлены в 19 публикациях, из которых 5 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в т. ч. 1 – в журнале, индексируемом в базе цитирования Scopus. Научные положения работы неоднократно представлялись в виде докладов на конференциях различного уровня. Количество опубликованных работ и апробация полученных результатов на научных конференциях свидетельствуют о достоверности и значимости выводов, положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Структура и общая характеристика диссертации

Диссертация представлена на 159 страницах машинописного текста, имеет структуру, соответствующую общепринятым требованиям. Работа включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, три главы с представлением результатов собственных исследований автора, заключение, выводы, практические рекомендации,

перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала, приложение. Список литературы включает 250 источников. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 15 таблицами.

При изучении работы складывается положительное общее впечатление. Автор использует грамотный академический язык. Иллюстративный материал качественно составлен и повышает наглядность представляемых автором данных.

Во введении диссертации автором обоснована актуальность проводимого исследования, сформулированы цель и задачи работы, основные научные положения, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В главе 1 представлен обзор литературы по теме исследования, где автор обосновывает высокую клиническую значимость фторхинолонов, а также приводит систематизированные данные о значении ионов магния для соединительнотканых структур и проводящей системы сердца, а также раскрывает современные представления о клинико-эпидемиологических особенностях и предполагаемых механизмах развития нежелательных реакций при терапии фторхинолонами. В ходе литературного обзора Бахтин В.М. выделяет нерешённые вопросы в рамках темы работы.

В главе 2 автор представляет общую концепцию исследования, подробно описывает методику выполнения каждого этапа работы с указанием использованных методов исследования, а также способов статистического анализа. Указано, что выполнение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а все работы *in vivo* проводились с соблюдением правил гуманного обращения с животными.

В главах 3 – 5, каждая из которых соответствует одному из трёх этапов работы, автор представляет результаты собственных исследований. Глава 3 посвящена исследованию особенностей комплексообразования фторхинолонов с ионами магния и разделена на 2 подраздела, содержащих соответственно результаты анализа рН, при котором формируются комплексы, и прочности образующихся соединений. В главе 4 представлены результаты эксперимента на 20 кроликах, направленного на выявление особенностей влияния фторхинолонов на обмен магния и свойства стенки аорты. В главе 5 автор приводит результаты эксперимента по оценке способности орота магния предотвращать развитие нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами на примере левофлоксацина.

В главе 6 Бахтин В.М. проводит обсуждение и обобщение полученных им результатов путём их сравнения с опубликованными в научной литературе данными других исследователей.

Далее автор приводит выводы, представляющие собой решение поставленных во введении задач, формулирует практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации, составлен в соответствии с установленными требованиями.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к структуре, содержанию и оформлению диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор в качестве лигандов сравнения комплексообразующих свойств фторхинолонов использованных соединений – этилендиаминтетраацетата, цитрата натрия и глицина?
2. Известно, что ионы магния играют существенную роль в механизме действия фторхинолонов. Возможно ли изменение антибактериальной активности данных препаратов при попытке восполнения формирующегося дефицита магния?

Данные вопросы имеют дискуссионный характер, не свидетельствуют о каких-либо недостатках работы и не снижают общей положительной оценки исследования.

Заключение

Представленная на рецензию диссертация Бахтина Виктора Михайловича на тему «Роль дефицита магния в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами», выполненная под научным руководством д.м.н., доцента Изможеровой Надежды Владимировны, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи – расширение представлений о механизмах развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами, имеющей значение для фармакологии и клинической фармакологии для минимизации рисков, связанных с непереносимостью данных препаратов.

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. По актуальности, научной новизне,

теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013. № 842 в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024 г. № 62, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Бахтин Виктор Михайлович заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук (3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология), профессор



**Журавлева
Марина Владимировна**

**Подпись д.м.н., профессора
Журавлевой М.В. заверяю**



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8(499)248-53-83

Страница в сети Интернет: <https://www.sechenov.ru>

Адрес электронной почты: rectorat@staff.sechenov.ru