

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Решетько Ольги Вилоровны** на диссертацию 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 темы исследования

Диссертация Бахтина В.М. посвящена исследованию дефицита магния как одного из механизмов развития аневризмы аорты и нарушений ритма сердца, ассоциированных с применением фторхинолонов. Актуальность данной работы не вызывает сомнений и обусловлена рядом обстоятельств. В настоящее время в условиях нарастания резистентности микроорганизмов к препаратам первого ряда возникает необходимость более частого назначения резервных средств, в том числе фторхинолонов. В реальной клинической практике фиксируется увеличение объёмов потребления фторхинолонов при оказании как амбулаторной, так и стационарной помощи, обусловленное их частым назначением при лечении COVID-19. Высокая распространённость кардиоваскулярной патологии существенно повышает вероятность развития обсуждаемых нежелательных реакций при использовании фторхинолонов.

Как нарушения ритма сердца, так и аневризма аорты представляют собой состояния с недостаточно изученным механизмом развития, что затрудняет выбор тактики их лечения ввиду отсутствия патогенетических подходов к их коррекции. Дефицит магния ассоциируется как с нарушениями сердечного ритма, так и с дисплазией соединительной ткани, что обуславливает возможную роль данного состояния в патогенезе развития фторхинолон-индуцированного поражения проводящей системы сердца и стенки аорты. Интересен предложенный автором подход – исследование способности самих фторхинолонов к индукции дефицита магния в силу их комплексообразующих способностей.

Научная новизна исследования и основных его положений

В работе Бахтина В.М. использован комплексный подход к решению изучаемых задач, который позволил получить новые научные результаты.

Особую научную ценность имеет выполненный при помощи авторского метода анализ механизма, за счёт которого фторхинолоны нарушают обмен магния. Как справедливо отмечено диссертантом, в ранее опубликованных другими авторами работах содержалось указание на способность фторхинолонов к образованию комплексов с магнием, однако не проводилось количественных исследований прочности формирующихся комплексных соединений в сравнении с теми, которые магний образует в клетках организма с эндогенными веществами. В рамках работы Бахтина В.М. данный вопрос был экспериментально исследован, было показано, что фторхинолоны способны конкурировать за ионы магния с биоорганическими субстратами.

Научную ценность имеет детальное описание влияния фторхинолонов на состояние стенки аорты, сердечную проводимость и обмен магния у кроликов. Важным результатом работы является демонстрация способности левофлоксацина снижать содержание магния в клетках при сохранении его в сыворотке крови – основном субстрате, используемом для диагностики дефицита магния в клинической практике.

Одним из наиболее интересных и перспективных с точки зрения дальнейшей разработки результатов работы является подтверждение способности оротата магния предотвращать нарушение гистологического строения и снижение прочности стенки аорты кроликов при терапии левофлоксацином. Данное положение не только доказывает роль дефицита магния в развитии левофлоксацин-индуцированного повреждения аорты, но также позволяет в перспективе предложить новый подход к коррекции высоких рисков развития данного состояния в клинике.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Выполненная Бахтиным В.М. работа имеет безусловную научно-практическую значимость. Фундаментальное значение работы заключается в формировании новых теоретических представлений о механизмах поражения аорты при использовании фторхинолонов. Значимость работы для клинической практики состоит в создании научного базиса для разработки мер по минимизации рисков возникновения нежелательных реакций при

терапии фторхинолонами, что необходимо для повышения безопасности и эффективности данных препаратов.

Об актуальности и значимости работы свидетельствует внедрение её результатов в учебный процесс ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а также в лечебную деятельность ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург».

Степень достоверности и обоснованности результатов исследования, сформулированных выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, качественно спланирована, экспериментальные работы проведены с использованием современных методов исследования, что позволило получить достоверные результаты.

Подготовленный автором литературный обзор (глава 1) представляет собой результат научного поиска, анализа и осмысления большого количества источников отечественной и зарубежной литературы и позволяет автору выявить недостаточно изученные вопросы, которые в дальнейшем учитываются при планировании исследования, что повышает научную ценность работы.

Автор не ограничивается общепринятыми методами экспериментального исследования, например, биохимическими и морфометрическими, но также применяет и нестандартные методики, например, механическое испытание стенки аорты на прочность. Данный подход позволяет автору более полно проанализировать воздействие фторхинолонов на состояние стенки аорты. Особый интерес представляет применение Бахтиным В.М. специально разработанной методики оценки комплексообразующих свойств лекарственных средств по отношению к ионам магния.

Степень обоснованности выводов и научных положений также определяется качественной статистической обработкой данных, выполненной на профессиональном уровне.

Сформулированные автором 5 выводов соответствуют поставленным задачам и представляют собой краткое изложение их решения.

Представленные в диссертации практические рекомендации основаны на полученных результатах, обоснованы и имеют ценность для практической медицины и научных исследований.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, включает в себя введение, 6 основных глав (обзор литературы «Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами», описание методологии проведения исследования, три главы с представлением результатов, заключение), выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы (95 русскоязычных и 155 иностранных источников) список иллюстративного материала (29 рисунков и 15 таблиц), приложение.

Во введении обоснована актуальность проведения исследования. Поставленная цель соответствует теме работы. Сформулированные задачи направлены на достижение цели.

В главе 1 представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, направленный на обобщение современных представлений о клинической значимости фторхинолонов и ассоциированных с их применением нежелательных реакций. В данном разделе автор проводит параллели между механизмами повреждения аорты и других соединительнотканых структур, выявляя общие черты их патогенеза. Обзор характеризуется структурностью и последовательностью. Отмечается глубокая проработка автором биохимической роли ионов магния.

В главе 2 подробно описана методология выполнения работы, включая разделение на этапы, представление экспериментальных моделей, используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов. Методика выполнения работы чётко обоснована. Рациональность дизайна исследования не вызывает сомнений.

В главах 3 – 5 представлены собственные результаты, полученные автором. Каждая глава соответствует одному из этапов исследования. Глава 3 посвящена анализу комплексообразующих свойств фторхинолонов по отношению к ионам магния, глава 4 – анализу особенностей действия фторхинолонов на аорту и сердечную проводимость лабораторных кроликов, а глава 5 – оценке способности оротата магния предотвращать повреждение аорты при терапии левофлоксацином. Экспериментальные результаты наглядно представлены в рисунках и таблицах.

Глава 6 представляет собой заключение по работе, где автор обобщает и интерпретирует собственные результаты путём сопоставления их с данными работ других исследователей.

Выводы подводят итоги выполненной работы.

Диссертация написана научным языком, читается с интересом. Работа создаёт положительное впечатление.

Содержание автореферата соответствует основным разделам диссертации.

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

По материалам работы Бахтиным В.М. опубликовано 19 работ, из которых 5 представлены в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, 1 работа – патент на изобретение.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по представленной на рецензию диссертации нет. Тем не менее, в рамках научной дискуссии прошу диссертанта дать ответы на следующие вопросы, свидетельствующие не о недостатках работы, но об интересе к ней:

1. В рамках работы было проведено исследование прочности аорты в испытании на одноосное растяжение. Различаются ли свойства аорты в продольном и циркулярном направлениях? Может ли быть проведено аналогичное испытание аорты на другие виды деформаций?

2. Почему на третьем этапе исследования для проверки гипотезы о влиянии препаратов магния был выбран именно оротат магния?

Заключение

Диссертация Бахтина Виктора Михайловича «Роль дефицита магния в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России Изможеровой Надежды Владимировны, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной для фармакологии и клинической фармакологии задачи – анализ механизмов развития нежелательных кардиоваскулярных реакций при терапии фторхинолонами, имеющей значение для повышения эффективности и безопасности использования данных препаратов.

