

«Утверждаю»

Ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Козлов Р.С.

05 2024 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Бахтина Виктора Михайловича на тему: «Роль дефицита магния в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Борьба с ростом антибиотикорезистентности является критически важной задачей современного здравоохранения. Одно из направлений решения данной проблемы – оптимизация использования имеющихся антибактериальных препаратов. Особенно это важно в отношении таких антибактериальных средств, как фторхинолоны, характеризующихся широким спектром активности и оптимальными фармакокинетическими параметрами, благодаря чему данная группа средств часто применяется в клинической практике. Между тем, как справедливо отмечает автор работы Бахтин В.М., использование фторхинолонов ограничивается рисками развития тяжёлых нежелательных реакций со стороны многих органов, в т. ч. проводящей системы сердца.

Кардиотоксические свойства фторхинолонов заключаются в их способности замедлять реполяризацию мембран кардиомиоцитов, что проявляется удлинением интервала QT на кардиограмме и сопровождается повышением риска желудочковых нарушений ритма. Терапия фторхинолонами увеличивает риск поражения аорты с формированием аневризмы и развитием её расслоения и разрыва. Наличие заболевания сердца или аорты у пациента на момент инициации антибактериальной терапии не позволяет назначить фторхинолон, что затрудняет выбор препарата в случае выявления штаммов микроорганизмов, устойчивых к препаратам первой линии. В отечественной клинической практике данная проблема особо актуальна ввиду широкого распространения атеросклероза аорты и высокого популяционного сердечно-сосудистого риска населения Российской Федерации. Повышение безопасности и эффективности терапии фторхинолонами требует коррекции рисков развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Предотвращение формирования данных реакций основано на понимании механизмов их развития, которые изучены недостаточно. Известно, что ассоциированное с применением фторхинолонов поражение сухожилий и хрящей связано со способностью данных препаратов нарушать обмен магния в соединительных тканях.

Учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Бахтина В.М., посвящённой исследованию роли дефицита магния в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами, не вызывает сомнений. Работа направлена на решение важной для современной науки и практического здравоохранения задачи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выносимые на защиту научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Бахтина В.М., аргументированы надлежащим образом и опираются на глубокое знание современной отечественной и зарубежной литературы, а также на детальный и скрупулёзный анализ собственных экспериментальных данных.

Поставленная цель полностью соответствует теме работы и заключается в оценке роли дефицита магния в развитии нежелательных реакций при применении фторхинолонов со стороны сердечно-сосудистой системы. Для достижения данной цели были сформулированы 5 задач, при решении которых использовано большое количество современных методов исследования, выбор которых правильно обоснован. Автором была разработана и запатентована методика оценки комплексобразующих свойств лекарственных средств по отношению к ионам магния.

Исследование проведено на высоком методологическом уровне. Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы детальным планированием исследования, грамотным статистическим анализом и интерпретацией большого количества экспериментального материала. Отмечается использование автором при обработке данных углублённых методов анализа, например, ковариационного. Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленным задачам и представляют собой их решение. Предлагаемые практические рекомендации основаны на полученных в работе результатах, научных положениях и выводах.

По материалам диссертационной работы автором опубликовано 19 научных статей, из них 5 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в т. ч. 1 – в издании, включённом в базу цитирования Scopus, а также 1 патент на изобретение.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведённое Бахтиным В.М. исследование имеет несомненную научную новизну. В работе впервые с помощью специально разработанной методики показана высокая комплексобразующая активность фторхинолонов по отношению к ионам магния, превышающая таковую у биоорганических лигандов – цитрата натрия и глицина; подтверждена способность левофлоксацина индуцировать внутриклеточный дефицит магния у

лабораторных животных; показана способность левофлоксацина снижать механическую прочность аорты кроликов; экспериментально продемонстрировано, что с помощью оротата магния возможно предотвращение снижения механической прочности и нарушения гистологического строения стенки аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин.

Полученные результаты позволили подтвердить роль дефицита магния в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость полученных соискателем результатов заключается в подтверждении значения дефицита магния как одного из компонентов механизма развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами.

Практическая значимость работы заключается в расширении представлений о механизмах повреждения аорты и миокарда при терапии фторхинолонами, что позволяет предложить новые подходы к минимизации рисков развития нежелательных реакций и повысить безопасность терапии данными препаратами, что чрезвычайно важно в условиях растущей антибиотикорезистентности.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертационной работы

Результаты, полученные в рамках диссертационного исследования Бахтина В.М., могут быть использованы в учебном процессе медицинских высших учебных заведений при преподавании дисциплин «Химия», «Фармакология», «Клиническая фармакология» студентам, а также при подготовке ординаторов специальностей «Клиническая фармакология», «Терапия», «Хирургия», «Фтизиатрия». Кроме того, рекомендуется использование результатов работы в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений при выборе схем антибактериальной терапии с целью предупреждения развития нежелательных реакций.

Структура и содержание работы

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы с представлением полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, включающий 95 русскоязычных и 155 иностранных источников, а также список иллюстративного материала, включающий 29 рисунков и 15 таблиц. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста. Структура работы соответствует общепринятым требованиям.

Во введении автор подробно обосновывает актуальность работы с использованием современных источников информации, приводит степень разработанности темы с указанием недостаточно решённых вопросов, формулирует цель и задачи.

В главе 1 (обзор литературы) автор раскрывает значение фторхинолонов для современной практики, что ещё раз подчёркивает актуальность проводимой работы, проводит глубокий анализ биохимической роли ионов магния, что позволяет в следующих подразделах главы проанализировать современные представления о механизмах формирования нежелательных реакций при терапии фторхинолонами со стороны соединительнотканых структур и проводящей системы сердца.

В главе 2 представлен общий план исследования, а также описание использованных на каждом этапе методов. Подробно раскрыта суть и техника авторской методики оценки комплексобразующих свойств фторхинолонов. Обосновывается выбор используемых в эксперименте дозировок препаратов, методов статистической обработки данных. Выбранная методология проведения работы соотносится с поставленной целью и задачами.

Собственные экспериментальные данные представлены в главах 3-5, каждая из которых посвящена отдельному этапу исследования. В главе 3 приведен анализ комплексобразующих свойств фторхинолонов по отношению к ионам магния. Глава 4 посвящена анализу влияния фторхинолонов на обмен магния, проводимость сердца и свойства аорты лабораторных кроликов. В эксперименте было показано, что левофлоксацин обладает выраженным повреждающим действием на стенку аорты, что соответствует данным клинических исследований. Учитывая полученный результат, автор выбирает именно этот препарат для проведения эксперимента следующего этапа, результаты которого представлены в главе 5, где показана возможность предотвращения поражения аорты, вызванного левофлоксацином, с помощью оротата магния. Фактический материал достаточно полно и информативно представлен в рисунках и таблицах.

В главе 6 проведена интерпретация полученных результатов путём обсуждения и сопоставления с имеющимися в литературе данными. Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Критические замечания по работе отсутствуют.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат кратко излагает основное содержание диссертации и соответствует основным её разделам.

Заключение

Диссертация Бахтина Виктора Михайловича на тему «Роль дефицита магния в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при терапии фторхинолонами», представленная на соискание учёной

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – исследование роли нарушения обмена магния в механизмах развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающих при терапии фторхинолонами, что чрезвычайно важно для повышения безопасности и эффективности терапии данными препаратами. По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, объёму и методологическому уровню исследования диссертация полностью соответствует требованиям Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013. № 842 (в действующей 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.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России от 15.05.2024. (протокол № 7).

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Новиков Василий Егорович

Подпись профессора Новикова В.Е. заверяю
Учёный секретарь ФГБОУ ВО СГМУ
Минздрава России,
к.м.н., доцент

Петров Владимир Сергеевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 214019, Россия, ЦФО, Смоленская область, г. Смоленск, улица Крупской, дом 28. Телефон: 8 (4812) 55-02-75. E-mail: adm@smolgmu.ru. Сайт: <http://smolgmu.ru/>