



«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по науке НИУ «БелГУ»  
Репников Н.И.  
«11» февраля 2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет») о научно-практической ценности диссертационной работы Матюшкина Александра Ивановича «Изучение противовоспалительной и противоболевой активности гимантана в лекарственной форме для наружного применения», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность.** Диссертационная работа Матюшкина Александра Ивановича посвящена актуальной задаче – разработке противовоспалительных и противоболевых средств в лекарственной форме для наружного применения. В настоящее время в РФ стремительно увеличивается количество пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Наиболее частым и социально значимым из них является остеоартроз. По данным ВОЗ, остеоартроз – самое распространенное заболевание суставов, которым страдает каждый десятый житель планеты. В группе риска находятся пожилые люди и лица с нарушениями обмена веществ. Терапия остеоартроза симптоматическая, и в основном пациенты получают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – ингибиторы циклооксигеназы. Однако длительный прием этих препаратов сопровождается выраженными побочными эффектами, которые могут представлять угрозу жизни и здоровью пациентов. Одним из способов улучшения качества фармакотерапии – снижения частоты нежелательных явлений и повышения концентрации действующего вещества в патологическом очаге – является использование НПВП в лекарственных формах для наружного применения. Гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид) – производное 2-аминоадамантана, обладающее противовоспалительным и анальгетическим действием в отсутствие гастротоксичности при системном введении у грызунов. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова создана его лекарственная форма для наружного применения – гель, оценке противовоспалительной и анальгетической активности которой посвящено диссертационное исследование А.И. Матюшкина.

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

В диссертационной работе А.И. Матюшкиным впервые проведено комплексное изучение противовоспалительного и противоболевого действия адамантансодержащего соединения гимантана в гелевой лекарственной форме для наружного применения.

Диссертантом среди изученных отличающихся по количеству действующего вещества и составу вспомогательных веществ гелевых лекарственных форм гимантана для наружного применения отобрана наиболее эффективная.

Установлен более широкий спектр противовоспалительной и анальгетической активности геля гимантана по сравнению с гимантаном при внутрибрюшинном введении и препаратом сравнения диклофенаком при внутрибрюшинном введении и местном нанесении в виде геля. В частности, диссертантом выявлены способность гимантана в виде 5% геля, в отличие от гимантана при внутрибрюшинном введении и диклофенака, снижать чувствительность в острой фазе формалиновой боли у крыс и проявлять более выраженный антиоксидантный эффект, оцениваемый по уменьшению уровня продуктов перекисного окисления липидов в гомогенатах тканей лап крыс с каррагенановым отеком.

Новизна исследований отражена в выводах и рекомендациях, сформулированных в диссертации.

#### ***Научно-практическая значимость полученных результатов.***

Новые данные, полученные автором при проведении исследования фармакологической активности 5% геля гимантана, открывают возможность создания препаратов в лекарственных формах для наружного применения на основе соединений, являющихся производными адамантана и обладающих противовоспалительным и противоболевым действием.

***Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений*** не вызывает сомнений.

Высокая степень достоверности полученных результатов диссертационной работы обеспечена адекватным выбором современных методов исследования, использованием сертифицированного оборудования, достаточным объемом проведенных исследований. Все исследования проведены на большом количестве моделей, применяемых в экспериментальной фармакологии. Для обработки данных использованы адекватные статистические методы.

Выводы диссертации обоснованы и четко сформулированы и соответствуют задачам исследования.

#### ***Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.***

Полученные данные о противовоспалительной и противоболевой активности гимантана в 5% гелевой лекарственной форме для наружного применения следует

использовать как основание для проведения расширенного доклинического исследования, направленного на разработку препарата для терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

***Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом.***

Диссертационная работа изложена на 147 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу результатов собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Полученные данные отображены в 33 таблицах и в 11 рисунках. Список литературы включает 51 отечественный и 306 зарубежных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы и выбор цели и объектов исследования.

Глава «Обзор литературы» содержит данные современных представлений о распространенности, этиологии и патогенезе остеоартроза как наиболее часто встречаемого заболевания суставов. Автор проанализированы и описаны современные подходы к терапии остеоартроза – как используемые, так и разрабатываемые. Также Матюшкиным А.И. описаны преимущества использования НПВП при наружном применении, спектр фармакологической активности разработанного в НИИ фармакологи имени В.В. Закусова производного 2-аминоадамонтана гимантана, обоснование цели, задач и методологии диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы» перечислены основные этапы исследования, приведены составы изучаемых гелей гимантана и соответствующих им гелей-плацебо, подробно описаны методы исследования и применяемые критерии при статистической обработке результатов.

В главе «Результаты исследования» представлены итоги собственных экспериментов А.И. Матюшкина. Она состоит из трех разделов. В первом разделе описано изучение анальгетической и противовоспалительной активности гелей гимантана, отличающихся по количеству действующего вещества и составу вспомогательных веществ, при однократном накожном нанесении в формалиновом тесте и на модели каррагенанового отека у крыс. По результатам исследования, представленного в этом разделе, диссертантом была выбрана наиболее эффективная 5% гелевая лекарственная форма гимантана для наружного применения, содержащая в качестве вспомогательных веществ диметилсульфоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, нипагин, нипазол и воду очищенную

На втором и третьем этапах экспериментальной работы диссертантом проводилось углубленное фармакологическое исследование противовоспалительной и противоболевой

активности гимантана в выбранной гелевой лекарственной форме для наружного применения в сравнении с гимантаном и диклофенаком при внутрибрюшинном введении и 1% гелем диклофенака при наружном применении. Второй раздел главы «Результаты исследования» посвящен оценке противовоспалительных свойств выбранной 5% гелевой лекарственной формы гимантана. Их оценка проводилась диссертантом на моделях острого экссудативного воспаления – каррагенановой отеке лапы у крыс и отеке стопы у мышей, вызванном конканавалином А, при однократном и курсовом применении изучаемого средства. Оценка влияния 5% геля гимантана на хроническое воспаление осуществлялась на модели адьювантного артрита у крыс, вызванного введением полного адьюванта Фрейнда, при разных схемах курсового применения препарата. Также Матюшкин А.И. изучал влияние 5% геля гимантана на уровень продуктов перекисного окисления липидов в гомогенатах тканей лап крыс с каррагенановым отеком. На основании полученных на этом этапе работы результатов диссертант делает заключение о наличии у гимантана в 5% гелевой лекарственной форме для наружного применения противовоспалительной и антиоксидантной активности, не уступающей по выраженности эффекту гимантана при внутрибрюшинном введении и диклофенака при наружном нанесении в виде гелевой лекарственной формы для наружного применения и при внутрибрюшинном введении.

В заключительном третьем разделе главы «Результаты исследования» диссертантом описаны данные, полученные в экспериментах по оценке анальгетической активности геля гимантана на моделях воспалительной гипералгезии и послеоперационной гипералгезии у животных. Матюшкиным А.И. выявлена анальгетическая активность гимантана в 5% гелевой лекарственной форме для наружного применения при её однократном применении в отношении термической гипералгезии у крыс с каррагенановым отёком лапы. На модели послеоперационной боли у крыс, вызванной разрезом кожи, фасций и короткого сгибателя пальцев задней лапы животных, показано, что 5% гель гимантана при курсовом применении снижает гиперчувствительность повреждённой лапы к механическим раздражителям, регистрируемой на протяжении 4 суток после операции. Полученные результаты проведённого на третьем этапе работы исследования позволили Матюшкину А.И. сделать заключение о том, что гимантан в 5% гелевой лекарственной форме для наружного применения оказывает анальгетическое действие, по выраженности сопоставимое с препаратом сравнения диклофенаком.

Текст диссертационной работы завершается заключением, в котором диссертант обобщает полученные результаты.

В ходе диссертационного исследования успешно решены поставленные задачи. Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и обоснованы результатами исследований.

**Публикация и апробация результатов исследования.** В научных работах, опубликованных соискателем, отражены основные результаты проведенных экспериментальных исследований. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 патент РФ, 1 статья и 5 тезисов в материалах научных конференций и съездов. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### Заключение

Диссертация Матюшкина Александра Ивановича «Изучение противовоспалительной и противоболевой активности гимантана в лекарственной форме для наружного применения», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – экспериментального исследования противовоспалительной и анальгетической активности производного аминокислоты гимантана в лекарственной форме для наружного применения, имеющей важное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы исследования, научной новизне, методологии, практической значимости, полноте опубликованных результатов исследований, оформлению диссертационная работа полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842. предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии НИУ «БелГУ». Протокол № 3 от 11.02.2021 года.

Директор НИИ фармакологии живых систем,  
заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии  
ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),  
доктор медицинских наук, профессор

Михаил Владимирович Покровский

