

ОТЗЫВ

официального оппонента Кузнецовой Лады Владимировны на диссертацию Матюшкина Александра Ивановича «Изучение противовоспалительной и противоболевой активности гимантана в лекарственной форме для наружного применения», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д 001.024.01 при ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» по специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования.

По данным Минздрава РФ, количество пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата приближается к 20 миллионам, и с каждым годом их число увеличивается. Надо отметить, что заболевания опорно-двигательного аппарата молодеют с каждым годом. Так в 50 лет у каждого второго имеет место проявления остеоартроза, а в 70 лет и более клинические и/или рентгенологические признаки остеоартроза выявляются у 80-90% людей. В качестве первой линии терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако существует высокий риск НПВП-ассоциированных побочных эффектов, включающих осложнения со стороны ЖКТ (диспепсия, язвы, кровотечения, перфорация верхних и нижних отделов ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериального давления, сердечная недостаточность), печени и почек, что значительно ограничивает широкое и долгосрочное использование НПВП. Одним из способов снижения частоты побочных эффектов является использование в комплексной терапии противоболевых и противовоспалительных средств в лекарственных формах для наружного применения, что позволяет снизить суточные дозы препаратов, принимаемых перорально. В связи с выше

изложенным, тема диссертационного исследования Матюшкина Александра Ивановича «Изучение противовоспалительной и противоболевой активности гимантана в лекарственной форме для наружного применения», посвященная изучению противовоспалительной и противоболевой эффективности производного 2-аминоадамантана гимантана (N-(2-адамантил)-гексаметиленimina гидрохлорид), в лекарственной форме для наружного применения, безусловно является актуальной и значимой с научно-практической точки зрения. Данная форма рассматривается диссертантом в качестве потенциального препарата для использования в комплексной терапии болезней костно-мышечной системы.

Научная новизна.

В диссертационной работе Матюшкина А.И. впервые проведено комплексное изучение противовоспалительного и анальгетического действия производного 2-аминоадамантана гимантана в гелевой лекарственной форме для наружного применения. Среди гелей прототипов выбрана наиболее эффективная 5% гелевая лекарственная форма, содержащая в качестве вспомогательных веществ диметилсульфоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, нипагин, нипазол и воду очищенную.

На моделях воспаления и боли у грызунов диссертантом установлено, что 5% гелевая лекарственная форма гимантана для наружного применения обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, сопоставимым с действием гимантана при внутрибрюшинном введении и действием препарата сравнения диклофенака при внутрибрюшинном введении и наружном применении. Так 5% гелевая лекарственная форма гимантана для наружного применения обладает обезболивающим действием в отношении как острой, так и тонической фазы формалиновой боли у крыс. В отличие от внутрибрюшинного введения гимантана в дозе 20 мг/кг и препарата сравнения диклофенака при внутрибрюшинном введении и наружном применении, проявляющими обезболивающее действие только в отношении тонической фазы.

На модели каррагенанового отёка у крыс выявлены антиоксидантные свойства 5% гелевой лекарственной формы для наружного применения. Причем снижение повышенного уровня продуктов свободнорадикального окисления липидов в гомогенате мягких тканей лапы крыс было более выраженным, чем при внутрибрюшинном применении гимантана в дозе 20 мг/кг и нанесении 1% геля диклофенака.

На модели адьювантного артрита у крыс впервые показано, что гимантан в виде 5% гелевой лекарственной формы для наружного применения уменьшает отёчность задних конечностей крыс, не уступая гимантану при внутрибрюшинном введении и препарату сравнения диклофенаку (1% гель; 5 мг/кг внутрибрюшинно). Выявлено, что у крыс с вторичным иммунным воспалением 5% гель гимантана снижает отёчность, выраженность гипералгезии, нормализует координацию движений и снижает уровень сегментоядерных нейтрофилов. При этом применение гимантана при обоих способах введения (20 мг/кг внутрибрюшинно и в виде 5% гелевой лекарственной формы для наружного применения) в течение 2-х недель не влияло на гематологические показатели. Тогда как на фоне двухнедельного внутрибрюшинного введения диклофенака снижалось содержание эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит, повышалось содержание гранулоцитов при сохранившихся с 14 дня эксперимента увеличенных значениях тромбоцитов и тромбокрит.

В работе Матюшкина А.И. впервые показана выраженная анальгетическая активность гимантана на моделях термической гипералгезии при воспалении и механической гипералгезии, развившейся вследствие хирургической манипуляции, у крыс.

Научно-практическая значимость.

В диссертационной работе Матюшкина А.И. установлено, что производное 2-аминоадамантина гимантан обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью. Для наружного применения среди гелей прототипов выбрана наиболее эффективная 5%

гелевая лекарственная форма, которая по противоболевой и противовоспалительной активности не уступает, а в некоторых случаях превосходит препарат сравнения диклофенак, что говорит о перспективе создания НПВП на его основе. На гелевую лекарственную форму гимантана получен патент РФ № 2663452. Полученные автором результаты предполагают дальнейшее доклиническое изучение этой лекарственной формы гимантана с целью продолжения разработки его в качестве препарата для лечения воспалительных заболеваний костно-мышечной системы.

Степень обоснованности и достоверности выводов и основных положений диссертации.

Для изучения фармакологических эффектов гимантана в гелевой лекарственной форме для наружного применения был использован комплексный структурированный подход. Исследование выполнено с использованием достаточного количества животных. Экспериментальные данные получены с помощью современных валидированных методов. Для анализа экспериментальных данных использованы соответствующие современным научным требованиям методы статистической обработки. Выводы сформулированы на основании результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. В связи с этим достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа оформлена согласно общим требованиям, изложена на 147 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы с описанием результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 11 рисунками. Список литературы включает 51 отечественный и 306 зарубежных источников.

Раздел **«Введение»** содержит сведения об актуальности проблемы и степени ее разработанности, постановку цели и задачи исследования, описание научной новизны и научно-практической значимости работы. В этом разделе также приведены основные положения, выносимые на защиту, оценка степени достоверности полученных результатов, а также сведения о личном вкладе соискателя и публикации материалов исследования.

В разделе **«Обзор литературы»** представлен достаточно полный анализ и серьезная проработка проблемы. Обзор написан грамотным понятным языком, выстроен логично, хорошо иллюстрирован, приведены ссылки как на более старые, классические работы, так и на исследования последних лет.

Обзор состоит из 4-х параграфов. В первом параграфе Матюшкин А.И. описывает распространённость, этиологию и патогенез наиболее распространённого заболевания костно-мышечной системы остеоартроза. Во втором параграфе подробно описывается доступная на сегодняшний день фармакотерапия остеоартроза. В третьей части Обзора проводится анализ новых разрабатываемых подходов к фармакотерапии остеоартроза, обсуждаются эффекты НПВП в лекарственных формах для наружного применения их всасывание, проникновение в ткани и побочные эффекты. В четвертом параграфе приводится обоснование целей, задач и используемых моделей исследования. Таким образом, на основании данных, приведенных в обзоре литературы, становится понятна логика формирования цели диссертационного исследования.

В разделе **«Материалы и методы»** приводится описание использованных препаратов и веществ. Представлен логичный, подробный дизайн исследования с поэтапным выполнением работы, что делает понятным последовательность решения поставленных задач. В работе Матюшкина А.И. был использован широкий спектр адекватных методов для оценки противовоспалительной и анальгетической активности гимантана в гелевой лекарственной форме для наружного применения. В конце раздела

содержится информация о применяемых методах статистической обработки результатов.

В главе **«Результаты исследования»** диссертантом приведены результаты собственных исследований. На первом этапе исследования был проведен выбор оптимальной по составу гелевой лекарственной формы гимантана для наружного применения (5% гелевой лекарственной формы гимантана с диметилсульфоксидом в качестве активатора всасывания в своем составе). Второй этап был посвящен углубленному изучению противовоспалительной и анальгетической активности 5% гелевой лекарственной формы гимантана для наружного применения на моделях острого и хронического воспаления у грызунов. Противовоспалительная активность 5% геля гимантана была исследована в опытах на крысах и мышах: на моделях каррагенанового отека, вызванного конканавалином А, и артрита, вызванного полным адьювантом Фрейнда (ПАФ), при разных схемах применения изучаемого средства в сравнении с 1% гелем диклофенака, а также диклофенаком и гимантаном при внутрибрюшинном введении.

Изучение анальгетической активности геля гимантана проводилось в формалиновом тесте, на моделях воспалительной гипералгезии и послеоперационной боли у крыс.

В результате исследования диссертантом показано, что по спектру фармакологической активности гель гимантана не уступает препарату сравнения диклофенаку.

В главе **«Обсуждение результатов»** автор обсуждает и обобщает полученные результаты, проводит сравнение полученных результатов с данными литературы. В результате глубокого и полного анализа полученных в работе данных подведены итоги исследования.

Выводы и практические рекомендации аргументированы полностью, соответствуют поставленным задачам и целям исследования, а также положениям, выносимым на защиту.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. Материалы диссертации опубликованы в 13 печатных работах, в том числе в 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Критические замечания и вопросы по диссертации.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Почему в большинстве экспериментальных исследованиях исследуемые вещества применялись до начала индукции патологического процесса (за 1 ч до индукции формалиновой боли и карагенанового отека, в течение 10 дней до введения конканавалина мышам и за сутки до введения ПАФ), а не во время его развития?

2. В работе был использован широкий спектр моделей воспаления и боли. Хотелось бы узнать проводилось ли исследование влияние гимантана на невропатический болевой синдром, например, вызванный перерезкой седалищного нерва?

3. На модели адьювантного артрита у крыс, вызванного инъекцией ПАФ, была зафиксирована гибель животных в группах, которым наружно наносили 1% гель диклофенака. В заключении автор приходит к выводу, что гибель крыс, обусловлена токсическим влиянием препарата в лекарственной форме – 1% геля диклофенака фирмы Немофарм. Такое заключение кажется не совсем обоснованным. Было ли проведено вскрытие животных, чтобы более точно определить причину их гибели?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Матюшкина Александра Ивановича «Изучение противовоспалительной и противоболевой активности гимантана в лекарственной форме для наружного применения» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – исследование противовоспалительных и анальгетических эффектов производного 2-

аминоадамонтана гимантана в гелевой лекарственной форме для наружного применения. По актуальности, новизне, объему выполненных автором исследований, научно-практической значимости, а также публикациям по теме исследования диссертационная работа Матюшкина А.С. полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.03.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории фундаментальных и
прикладных проблем боли
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»,
кандидат биологических наук



Лада Владимировна Кузнецова

Кузнецова Лада Владимировна:

125315, Москва, Балтийская ул. 8

E-mail: kuznecovalv120@gmail.com

Тел. +7985 973-79-58

Подпись к.б.н. Кузнецовой Лады Владимировны

ЗАВЕРЯЮ:

«24» февраля 2021г.

Зам. директора
по общим вопросам



Борис Валентинович Матвеев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Почтовый адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, д.8

Тел.: +7(499) 151-17-56

E-mail: niiopp@mail.ru