

ОТЗЫВ

**официального оппонента Яснецова Виктора Владимировича
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 по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания опорно-двигательного аппарата чаще других приводят к потере трудоспособности и снижению качества жизни больных, а также являются основной причиной развития хронического болевого синдрома неонкологического генеза. Так, суммарно с вызывающими боль заболеваниями костно-мышечной системы вынуждены сталкиваться от 20% до 33% людей в мире, и их число продолжает неуклонно расти.

В России у таких больных в качестве анальгетической терапии в большинстве случаев используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), эффективность которых сопровождается высоким риском развития выраженных побочных эффектов (нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др.), в значительной степени ограничивающих их применение. Поэтому разработка безопасных обезболивающих и противовоспалительных лекарственных средств является актуальной задачей современной фармакологии.

Одним из ее решений может стать создание препаратов в лекарственных формах для наружного применения. С этой целью успешно могут быть использованы вещества, обладающие выраженными анальгетическими и противовоспалительными свойствами и высокой липофильностью. К таким соединениям относится гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид), первоначально разработанный в НИИ фармакологии имени В.В.Закусова как противопаркинсонический

препарат, который также обладает рядом ценных фармакологических свойств – обезболивающими, противовоспалительными, антиоксидантными и др., но в отличие от НПВС он не проявляет ulcerогенного действия.

Диссертационное исследование Матюшкина А.И. посвящено изучению противовоспалительной и анальгетической активности гимантана в лекарственной форме для наружного применения, и его актуальность не вызывает сомнений.

Научная новизна

Автором впервые проведено исследование противовоспалительного и противоболевого действия адамантансодержащего соединения гимантана в гелевой лекарственной форме для наружного применения.

На первом этапе работы у крыс оценена обезболивающая и противовоспалительная активность гимантана в нескольких гелевых лекарственных формах для наружного применения, различающихся количеством действующего вещества и составом вспомогательных веществ, при однократном накожном нанесении. Установлено, что наибольшей эффективностью обладает гимантан в 5% гелевой лекарственной форме, содержащей в качестве вспомогательных веществ диметилсульфоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, нипагин, нипазол и воду очищенную.

Также продемонстрировано противовоспалительное и анальгетическое действие гимантана в выбранной лекарственной форме для наружного применения при однократном и курсовом использовании у крыс и мышей. Установлено, что его эффективность по большинству показателей не уступает препарату сравнения диклофенаку при местном нанесении в виде 1% геля и внутрибрюшинном введении и гимантану при внутрибрюшинном введении. При этом гимантан в изучаемой 5% гелевой лекарственной форме для наружного применения имеет ряд преимуществ. В частности, в тесте формалиновой боли у крыс он при однократном применении обладает анальгетической активностью как в тонической, обусловленной развитием

воспаления, так и в острой фазе болевой реакции, вызванной воздействием альгогена на первичные афференты боли, а диклофенак при внутрибрюшинном введении (10 мг/кг) и местном нанесении в виде 1% геля и гимантан при внутрибрюшинном введении (20 мг/кг) действия в острой фазе формалиновой боли не оказывают.

Кроме того, выявлено, что 5% гель гимантана при местном применении обладает выраженными антиоксидантными свойствами: на модели каррагенинового отека лап крыс он снижает повышенный уровень продуктов свободнорадикального окисления липидов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, в гомогенате мягких тканей лап эффективнее, чем гимантан при внутрибрюшинном введении (20 мг/кг) и диклофенак при наружном применении в виде 1% геля.

Научно-практическая значимость

Полученные результаты свидетельствуют о перспективе создания препаратов в лекарственных формах для наружного применения на основе соединений, являющихся производными адамантана и обладающих противовоспалительным и обезболивающим действием. На гелевую лекарственную форму гимантана для наружного применения получен патент РФ на изобретение № 2663452.

Установленная активность 5% геля гимантана предполагает его дальнейшее углубленное доклиническое изучение в качестве потенциального противовоспалительного и анальгетического лекарственного препарата для фармакотерапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Степень обоснованности и достоверности выводов и основных положений диссертации

Достаточный объем хорошо спланированных исследований, использование валидированных экспериментальных моделей и тестов, а

также детальный анализ полученных результатов позволяют утверждать, что выводы и положения диссертации экспериментально обоснованы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 147 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главы с описанием результатов собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы (51 отечественный и 306 зарубежных источников). Работа иллюстрирована 33 таблицами и 11 рисунками.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна и научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, перечислены научные мероприятия, на которых были представлены материалы исследования, и представлены сведения о публикациях основных результатов.

В обзоре литературе проанализированы данные об этиологии и патогенезе остеоартроза – одного из самых распространенных социально значимых заболеваний костно-мышечной системы, описаны современные подходы к его фармакотерапии и разрабатываемые лекарственные средства. Приведена информация о фармакокинетических параметрах и побочных эффектах нестероидных противовоспалительных препаратов в лекарственных формах для наружного применения в сравнении с их приемом внутрь; продемонстрированы данные о влиянии состава лекарственных форм для наружного применения на проникновение действующих веществ в ткани. Содержание обзора литературы логически связано с экспериментальными

задачами, решаемыми в диссертационной работе. Анализ результатов современных исследований позволил автору обосновать выбор подхода к поиску средств фармакотерапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

В главе «Материалы и методы» представлено детальное описание использованных в работе современных методов оценки противовоспалительной, анальгетической и антиоксидантной активности соединений на грызунах.

В главе «Результаты исследования» представлены данные о выраженной противовоспалительной активности 5% геля гимантана для наружного применения на моделях острого экссудативного воспаления – формалинового и каррагенинового отеков лап у крыс и отека, вызванного конканавалином А, а у мышей – на модели хронического воспаления, вызванного введением полного адьюванта Фрейнда. Описаны выявленные антиоксидантные свойства геля гимантана при наружном нанесении в области повреждения ткани флогогеном у животных с каррагениновым отеком и результаты экспериментов по оценке его анальгетической активности на моделях формалиновой боли, воспалительной гипералгезии и послеоперационной гипералгезии у крыс.

В главе «Обсуждение результатов» подведены общие итоги исследования, в краткой форме обобщены основные положения диссертации, проведен анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных данных, обоснованны, строго аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

Результаты исследований полностью опубликованы в 13 печатных работах, в том числе 6 статьях в рецензируемых научных журналах,

рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ (из них 4 – в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 2 – в журналах из базы РИНЦ).

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных возражений диссертация не вызывает, однако в ней встречаются опечатки, неточности, неудачные стилистические обороты.

Также при ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Чем, по Вашему мнению, обусловлен более выраженный антиоксидатный эффект 5% геля гимантана в гомогенате мягких тканей лап крыс по сравнению с действием препарата при внутрибрюшинном введении?

2. Учитывая приведенные в работе сведения о том, что блокаторы NMDA-рецепторов ускоряют процессы заживления кожи, как Вы оцениваете перспективу применения гимантана в качестве ранозаживляющего лекарственного препарата?

Необходимо отметить, что сделанные выше критические замечания и заданные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку диссертации в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Матюшкина Александра Ивановича «Изучение противовоспалительной и противоболевой активности гимантана в лекарственной форме для наружного применения» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – исследование противовоспалительной и анальгетической активности производного адамантана гимантана в лекарственной форме для наружного применения, имеющей большое значение для фармакологии и клинической фармакологии. По актуальности темы, объему выполненных автором исследований, новизне полученных данных и их научно-практической

значимости, опубликованным результатам диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории экспериментальной
и клинической фармакологии
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Государственный научный центр РФ –
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН),
доктор медицинских наук



Яснецов Виктор Владимирович

«17» февраля 2021 г.

Москва, 123007, Хорошевское шоссе, 76 А; тел.: (903) 700-87-18, e-mail:
vicyas@yandex.ru



Подпись д.м.н. В.В. Яснецова заверяю

Ученый секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук



Левинских Маргарита Александровна