

В диссертационный совет 24.1.183.02,
созданный на базе ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»

ОТЗЫВ

официального оппонента Кировой Юлии Игоревны, доктора биологических наук, главного научного сотрудника лаборатории общей патологии нервной системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» на диссертационную работу Васильчук Анастасии Геннадьевны «Изучение эффектов комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината с нестероидными противовоспалительными средствами», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы

Проблема хронических воспалительных заболеваний, требующих длительной противовоспалительной терапии НПВС, сопряженной с дозозависимыми тяжелыми и угрожающими жизни побочными эффектами, подавлением механизмов разрешения воспаления, становится все более острой и медико-социально значимой. В связи с чем за минувшее десятилетие в фармакологии воспалительных состояний сформировалось новое «про-разрешающее» направление (resolving pharmacology), разрабатывающее препараты не только иммуносупрессивного действия, но и трофического (ангиогенез, митохондриогенез), индуцирующие противовоспалительный M2-фенотип макрофагов, восстанавливающие тканевый гомеостаз без фиброза. Про-резольвирующие свойства были показаны для селективных модуляторов рецепторов половых гормонов (ралоксифен, тамоксифен), агонистов PPAR γ (тиазолидиндионы, фибраты), проявляющих при длительном применении кардио- и гепатотоксичность. Про-резольвирующие эффекты были обнаружены для сукцинат/SUCNR1-сигналикации, включая противовоспалительную M2-поляризацию макрофагов, ангиогенез, индукцию антиоксидантных ферментов. Работа А.Г. Васильчук впервые исследует противовоспалительную эффективность комбинаций НПВС и отечественного сукцинатсодержащего препарата этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), дает убедительную доказательную базу, подтверждающую эффективность и безопасность комбинаций ЭМГПС и малых доз широко применяемых

НПВС (диклофенак, эторикоксиб) в коррекции экспериментальных острых и хронических воспалительных состояний различного генеза.

Задачи исследования сформулированы в соответствии с поставленной целью исследования – изучить противоболевое и противовоспалительное действие и сопутствующие эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината и НПВС – селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия – при их комбинированном применении.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций

В работе оценены фармакологические эффекты комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) с НПВС. Результаты диссертационного исследования подтверждают гипотезу о способности ЭМГПС усиливать противоболевое и противовоспалительное действие НПВС в отсутствие усугубления выраженности побочных эффектов препаратов этой фармакотерапевтической группы. Применение ЭМГПС в комбинации с НПВС позволило снизить дозы НПВС в 10 раз: противоболевая и противовоспалительная эффективность диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг не отличается от эффективности изучаемых НПВС в дозе 10 мг/кг. При этом усиление главных эффектов НПВС не сопровождается усугублением побочных эффектов НПВС: ulcerогенного действия, влияния на артериальное давление, гематологические показатели и массу тела животных.

Научно-практическая значимость

Полученные в ходе экспериментального исследования сведения свидетельствуют о перспективе дальнейших экспериментальных и клинических исследований комбинированного применения ЭМГПС с НПВС. Снижение доз НПВС при комбинированном применении с ЭМГПС обеспечит повышение безопасности фармакотерапии НПВС, что особенно важно для отдельных категорий пациентов, страдающих, наряду с воспалительными, и другими заболеваниями.

Оценка содержания диссертации

Диссертационное исследование Васильчук Анастасии Геннадьевны структурировано и оформлено согласно общим требованиям. Работа изложена на 150 страницах и включает такие разделы как: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу с описанием результатов собственных исследований (в

которой представлен перечень публикаций по теме исследования), главу с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы (307 источников, из них 231 – иностранный источник литературы). Работа иллюстрирована 36 таблицами и 13 рисунками.

Введение описывает актуальность темы исследования, уровень её разработанности, в нем представлена цель исследования и чётко обозначены задачи исследования. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также методология и методы исследования. На защиту вынесены шесть положений. Во введении представлена оценка степени достоверности полученных результатов. Описан личный вклад соискателя и число публикаций по теме исследования.

Обзор литературы содержит описание роли активных форм кислорода при воспалении и боли, механизма действия НПВС и их влияния на образование активных форм кислорода, роли сукцината в воспалительных процессах, информацию об ЭМГПС, его действии при воспалении и боли. Последний раздел в данной главе посвящен обоснованию цели диссертационного исследования и используемых в исследовании НПВС.

Далее представлена глава с описанием материалов и методов исследования, использованных в работе животных и реактивов. Наглядно изображён дизайн исследования, логично проработаны этапы экспериментальной работы. В опытах использованы 661 белая аутбредная крыса, 242 белые аутбредные мыши (сток ICR) и 97 мышей линии BALB/c, в совокупности – 1000 половозрелых самцов грызунов.

Для изучения влияния НПВС и ЭМГПС при комбинированном применении на висцеральную боль использовали тест «Укусные корчи», на боль, имитирующую боль при операционных разрезах, – формалиновый тест. Введением раствора каррагинана в заднюю лапу мышей и крыс вызывали экссудативное воспаление, на фоне которого развивается гипералгезия. Послеоперационную гипералгезию при повреждении сгибательной мышцы задней лапы крыс регистрировали с помощью волосков фон Фрея. Антиэкссудативную активность препаратов при их однократном введении оценивали на модели каррагинанового отека у мышей ICR и белых аутбредных крыс.

Действие НПВС и ЭМГПС при курсовом пероральном введении изучали на модели коллагенового артрита у мышей BALB/c с регистрацией в сыворотке крови уровня оксипролина как маркера распада коллагена, активности ферментов антиоксидантной защиты и концентрации малонового диальдегида.

В диссертационном исследовании изучены побочные эффекты НПВС и влияние на них НПВС при комбинированном применении с ЭМГПС. Диссертантом оценено:

ульцерогенное действие НПВС на модели гастротоксичности у крыс; влияние препаратов при курсовом введении на артериальное давление у крыс – неинвазивным методом; влияние препаратов при курсовом введении на гематологические показатели у крыс. Наряду с этим исследовано действие препаратов на поведение животных при однократном и курсовом пероральном введении в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Вращающийся стержень».

Результаты экспериментальной части работы диссертантом изложены последовательно. На модели висцеральной боли у мышей при однократном пероральном введении ЭМГПС в дозе 25 мг/кг усиливает противоболевой эффект диклофенака натрия в дозе 0,5 мг/кг и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг. На моделях соматической боли у крыс ЭМГПС в дозе 25 мг/кг усиливает противоболевой эффект диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг. Однако сам ЭМГПС значимого влияния на выраженность боли у мышей и крыс не оказывает. На модели послеоперационной гипералгезии у крыс ЭМГПС в дозе 25 мг/кг усиливает действие диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг. При однократном пероральном введении ЭМГПС в дозе 25 мг/кг усиливает антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг. При повышении дозы ЭМГПС до 100 мг/кг при десятидневном пероральном введении в сочетании с однократным введением диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг выявлено усиление противовоспалительного эффекта диклофенака натрия, однако выраженность антиэкссудативного эффекта диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг в сочетании с курсовым применением ЭМГПС в дозе 100 мг/кг не превышает противовоспалительный эффект этих средств при комбинированном однократном внутрибрюшинном применении в тех же дозах. Это явилось основанием к применению в дальнейших экспериментах ЭМГПС в дозе 25 мг/кг.

На модели коллагенового артрита у мышей BALB/c ЭМГПС при курсовом пероральном введении в дозе 25 мг/кг усиливает антиэкссудативную и противоболевую эффективность диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг в течение первой недели введения препаратов. Однако ЭМГПС *per se* в дозе 25 мг/кг значимого антиэкссудативного действия не оказывает.

Диссертантом показано, что диклофенак натрия и эторикоксиб в дозах 1 и 10 мг/кг оказывают дозозависимое повреждающее действие на слизистую оболочку желудка крыс с моделью гастротоксичности, вызванной введением ацетилсалициловой кислоты. НПВС в этих дозах при комбинированном применении с ЭМГПС значимого влияния на слизистую оболочку желудка крыс с моделью гастротоксичности не оказывают. Эторикоксиб в дозах 1 и 10 мг/кг и диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг при курсовом пероральном применении

повышают артериальное давление у крыс и негативно влияют на прирост массы тела животных. При 14-дневном пероральном введении диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг у животных возникает анемия и в крови увеличивается содержание лейкоцитов. Эторикоксиб в дозе 10 мг/кг при 14-дневном пероральном введении повышает уровень лейкоцитов в крови. Эторикоксиб при курсовом трехнедельном введении в дозах 1 и 10 мг/кг повышает артериальное давление у крыс. Однако его применение в дозе 1 мг/кг в сочетании с ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не вызывает такого эффекта. Диссертантом доказано, что ЭМГПС в дозе 25 мг/кг при комбинированном применении с НПВС в дозе 1 мг/кг не усиливает негативного действия НПВС на гематологические показатели.

Диссертантом было оценено поведение крыс при введении им НПВС, ЭМГПС и их комбинированном применении. Диклофенак натрия и эторикоксиб в дозе 10 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг при однократном введении снижали горизонтальную двигательную активность у крыс в тесте «Открытое поле». Диссертантом не выявлено влияния НПВС в дозе 1 мг/кг *per se* (однократно) и при комбинированном применении с сочетанием с ЭМГПС в дозе 25 мг/кг на ориентировочно-исследовательскую активность животных. При курсовом введении (15 дней) диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг у крыс наблюдалось снижение ориентировочно-исследовательской активности крыс в тесте «Открытое поле» и моторный дефицит в тесте «Вращающийся стержень», эторикоксиб в дозах 1 и 10 мг/кг не влиял на двигательную и исследовательскую активность крыс в тесте «Открытое поле». Диклофенак натрия и эторикоксиб в дозе 1 мг/кг при комбинированном курсовом (15 дней) применении с ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не вызывали значимых отклонений ориентировочно-исследовательской реакции животных.

В главе «Обсуждение результатов» проведен анализ полученных результатов экспериментальных исследований на основании данных научной литературы о патогенезе гипералгезий при воспалении и повреждении тканей, воспалительного процесса, механизмов действия изучаемых препаратов.

Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации обоснованы, соответствуют задачам диссертационного исследования и отражают полученные диссертантом результаты.

Диссертационная работа Васильчук А.Г. является завершённым исследованием. Автореферат отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, включая 9 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 7 статей в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, 6

тезисов в материалах научных конференций и съездов, что подтверждает высокий уровень работы.

Рассмотренные в диссертации Васильчук Анастасии Геннадьевны вопросы соответствуют направлениям исследований, включенным в паспорт специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: п. № 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; п. № 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. № 9. Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний нет. Имеются вопросы дискуссионного характера:

1. С чем может быть связано отсутствие усиления противоболевого и антиэкссудативного эффектов при увеличении дозы ЭМГПС свыше 25 мг/кг при комбинированном применении с НПВС?

2. Массивы данных диссертации представлены в таблицах, что существенно затрудняет восприятие и оценку обширной цифровой информации. Графическое представление данных, в особенности при их значительных и принципиальных для задач исследования изменениях, является более целесообразным в масштабных (диссертационных) исследованиях.

Заключение

Диссертационная работа Васильчук Анастасии Геннадьевны на тему «Изучение эффектов комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината с нестероидными противовоспалительными средствами» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи поиска рациональных комбинаций средств для фармакотерапии боли и воспаления и имеющей существенное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а ее автор, Васильчук Анастасия Геннадьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук (14.03.03 Патологическая физиология), главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП»

Кирова Юлия Игоревна

125315, Российская Федерация, Москва,
ул. Балтийская д. 8, <https://niiopp.ru/>,
электронный адрес организации: niiopp@mail.ru
Телефон:
+7 [499] 151-17-56,
+7 [966] 145-73-76
электронный адрес оппонента: bioenerg@mail.ru

Подпись Кировой Ю.И. заверяю:
ученый секретарь ФГБНУ «НИИОПП»,
кандидат медицинских наук



Кожевникова Елена Николаевна

22.07.2026