

ОТЗЫВ

официального оппонента Сидорова Александра Вячеславовича, д-ра мед. наук, заведующего кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» 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

Одной из высокостребуемых групп лекарственных препаратов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В клинической практике НПВС назначают для лечения острой и хронической боли и воспаления, учитывая особенности их фармакологического действия. Препараты этой фармакотерапевтической группы в зависимости, прежде всего, от степени ингибирования 1 и 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) часто вызывают многочисленные дозозависимые побочные эффекты, подвергающие опасности здоровье и жизнь пациентов. К основным нежелательным эффектам НПВС относят нарушения работы желудочно-кишечного тракта, включающие кровотечения, кардиоваскулярные осложнения и отрицательное влияние на функцию почек, которое может привести к почечной недостаточности. В клинических рекомендациях по применению НПВС отражены схемы их назначения с учетом наличия у пациентов факторов риска (пожилой возраст, заболевания желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы и др.), однако на сегодняшний день нет высокоэффективных схем терапии НПВС, полностью исключающих возникновение НПВС-специфичных нежелательных явлений.

Разработка новых подходов фармакотерапии НПВС, направленных на уменьшение или даже исключение возникновения побочных эффектов этих препаратов, является значимой проблемой современного здравоохранения, которая обуславливает актуальность диссертационной работы Васильчук Анастасии Геннадьевны, посвященной изучению эффектов комбинированного применения нестероидных противовоспалительных средств с этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

Задачи исследования диссертантом сформулированы четко и отвечают цели диссертационного исследования.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций

Проведена комплексная оценка фармакологических эффектов комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината с НПВС в эксперименте на животных. Полученные результаты диссертационного исследования являются заделом для дальнейшего изучения эффективности комбинированного применения антиоксидантных препаратов с НПВС при ноцицептивной и периферической нейропатической боли.

Полученные в работе экспериментальные данные могут рассматриваться в качестве обоснования при планировании клинических исследований применения этилметилгидроксипиридина сукцината в сочетании с НПВС в малых дозах при ноцицептивной висцеральной и соматической боли и воспалении, например, при терапии артрита, с целью снижения побочных эффектов НПВС.

Научно-практическая значимость

Диссертантом экспериментально доказано, что этилметилгидроксипиридина сукцинат (25 мг/кг) усиливает противоболевой и противовоспалительный эффект эторикоксиба и диклофенака натрия (1 мг/кг) при однократном и курсовом пероральном введении. НПВС при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом обладают более широким спектром противоболевого действия по сравнению с применением только НПВС. Использование эторикоксиба и диклофенака

натрия в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом позволяет снизить дозу НПВС в 10 раз с сохранением выраженности антиэкссудативного эффекта на модели каррагинанового отека у крыс и мышей. Этилметилгидроксипиридина сукцинат усиливает противоболевое и антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг и замедляет манифестацию клинических признаков артрита при курсовом пероральном введении на модели коллагенового артрита у мышей. При этом комбинированное применение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 25 мг/кг с диклофенаком натрия и эторикоксибом в дозе 1 мг/кг при курсовом пероральном введении не оказывает значимого влияния на слизистую оболочку желудка, артериальное давление, гематологические показатели, массу тела животных, хотя НПВС *per se* в больших дозах (10 мг/кг для эторикоксиба; 5 и 10 мг/кг для диклофенака натрия) вызывают эти побочные эффекты.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Васильчук Анастасии Геннадьевны построена по классическому типу и оформлена согласно общим требованиям: изложена на 150 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу с описанием результатов собственных исследований, главу с обсуждением полученных результатов и заключением по ним, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы (307 источников, из них 231 – иностранный источник литературы). Перечень публикаций по теме диссертации представлен в конце главы результатов исследований. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 13 рисунками.

Раздел «Введение» содержит сведения об актуальности темы исследования и степени её разработанности, постановку цели и задач исследования; в нем описаны научная новизна и теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования.

Выведены пять основных положений, выносимых на защиту, представлены оценка степени достоверности полученных результатов и сведения о личном вкладе соискателя и публикациях материалов исследования.

Обзор литературы выстроен логично, приведены ссылки как на более ранние, классические работы, так и на исследования последних лет. Данный раздел содержит обсуждение роли активных форм кислорода при воспалении и боли, механизмов действия НПВС и их влияния на образование активных форм кислорода, роли сукцината в воспалительных процессах, информацию об антиоксидантном препарате этилметилгидроксипиридина сукцинате. Дано обоснование цели диссертационного исследования и используемых в исследовании НПВС.

Раздел «Материалы и методы» содержит описание материалов и методов исследования, а также характеризует использованные в работе реактивы. Описание дизайна исследования выполнено достаточно подробно, что делает понятным технологию решения поставленных задач. На диссертационное исследование было затрачено 1000 половозрелых самцов грызунов, из них 661 белая аутбредная крыса, 242 аутбредные мыши (сток ICR), 97 мышей линии BALB/c.

В тесте «Уксусные корчи» у животных изучали влияние средств на висцеральную боль, в формалиновом тесте – на боль, имитирующую боль при операционных разрезах. Механическую гипералгезию при воспалении регистрировали у животных с отеком, вызванным введением раствора каррагинана в заднюю лапу. Для моделирования послеоперационной гипералгезии повреждали короткий сгибатель пальцев задней лапы животного, предварительно совершив разрез кожи; регистрацию механической гипералгезии проводили с помощью волосков фон Фрея. На самцах мышей ICR и белых аутбредных крыс на модели каррагинанового отека оценивали антиэкссудативную активность препаратов при их однократном введении. На модели коллагенового артрита у мышей BALB/c оценивали эффективность препаратов при курсовом пероральном введении, в

том числе изучали их влияние на уровень оксипролина как маркера распада коллагена, активность ферментов антиоксидантной защиты и концентрацию малонового диальдегида в сыворотке крови.

Диссертантом изучены побочные эффекты НПВС и влияние на них этилметилгидроксипиридина сукцината. На модели гастротоксичности у крыс оценено ulcerогенное действие НПВС, причем для достижения точности в интерпретации данных диссертантом была модифицирована описанная в литературе шкала оценки повреждения слизистой оболочки желудка. Диссертантом оценено влияние препаратов на артериальное давление (неинвазивным методом регистрации) и гематологические показатели.

Проведена оценка влияния НПВС, этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинированного применения на поведение животных как при однократном пероральном введении, так и при курсовом применении в следующих тестах: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Вращающийся стержень».

Данные собственных исследований изложены последовательно, как результаты экспериментальной части работы. На модели висцеральной боли у мышей при однократном пероральном введении выявлено влияние этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 25 мг/кг на противоболевое действие эторикоксиба и диклофенака натрия, антиоксидантный препарат усиливает противоболевой эффект диклофенака натрия в дозе 0,5 мг/кг и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг. На моделях соматической боли у крыс этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг усиливает противоболевой эффект изучаемых НПВС в дозе 1 мг/кг. Вместе с тем, этилметилгидроксипиридина сукцинат *per se* значимого влияния на выраженность боли у мышей и крыс не оказывает. На модели послеоперационной гипералгезии у крыс этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг усиливает действие исследуемых НПВС в дозе 1 мг/кг.

Диссертантом установлено, что при однократном пероральном введении этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг усиливает антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг. Диссертантом проведена оценка влияния этилметилгидроксипиридина сукцината не только в дозе 25 мг/кг, но и большей дозе – 100 мг/кг. При превентивном десятидневном пероральном введении этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 100 мг/кг в сочетании с однократным введением диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг выявлено усиление противовоспалительного эффекта диклофенака натрия. Однако антиэкссудативный эффект диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг (однократно) при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 100 мг/кг (10 дней введения) по выраженности не выше противовоспалительного эффекта при использовании этих средств в тех же дозах при однократном внутрибрюшинном введении.

На модели коллагенового артрита у мышей BALB/c этилметилгидроксипиридина сукцинат 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. Сам по себе этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг при однократном и курсовом пероральном введении и в дозе 100 мг/кг при курсовом пероральном введении значимого антиэкссудативного действия не оказывает.

Выраженность побочных эффектов эторикоксиба и диклофенака натрия и влияние на них этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 25 мг/кг при применении в комбинации с НПВС в дозе 1 мг/кг оценивали в нескольких экспериментах.

На модели вызванной ацетилсалициловой кислотой гастротоксичности у белых аутбредных крыс диклофенак натрия и эторикоксиб (1 и 10 мг/кг) оказывают дозозависимое повреждающее действие на слизистую оболочку желудка крыс, а применение этих НПВС в дозах 1 и 10 мг/кг в сочетании с

этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг не приводит к значимому усугублению вызванной ацетилсалициловой кислотой гастротоксичности.

В качестве побочных эффектов, вызываемых НПВС, оценивали их влияние на артериальное давление и изменение гематологических показателей у крыс. Курсовое применение эторикоксиба в дозах 1 и 10 мг/кг и диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг приводит к повышению артериального давления и негативно влияет на прирост массы тела животных. Диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг при четырнадцатидневном введении вызывает анемию; как диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг, так и эторикоксиб в дозе 10 мг/кг увеличивают содержание лейкоцитов в крови. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг при применении совместно с эторикоксибом в дозе 1 мг/кг не вызывает повышения артериального давления, в отличие от эторикоксиба в дозе 1 мг/кг *per se*. Этилметилгидроксипиридина сукцинат 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 влияние НПВС, этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинированного применения на поведение крыс. В тесте «Открытое поле» при однократном введении диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 10 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг снижали горизонтальную двигательную активность у крыс. НПВС в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг не влияли на ориентировочно-исследовательскую активность животных. Снижение ориентировочно-исследовательской активности в тесте «Открытое поле» и моторный дефицит в тесте «Вращающийся стержень» у крыс наблюдали при курсовом введении диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг. Эторикоксиб при курсовом введении 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 применении с

этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг с не вызывали значимых отклонений ориентировочно-исследовательской реакции животных.

4 глава диссертационного исследования «Обсуждение результатов» посвящена обсуждению полученных результатов и их анализу на основании имеющейся научной литературы по тематике исследования.

Выводы и практические рекомендации работы обоснованы, соответствуют задачам диссертационного исследования и положениям, выносимым на защиту, 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, включенных 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

Работа Васильчук Анастасии Геннадьевны является многоплановым, логичным и грамотно выстроенным исследованием. Принципиальных замечаний нет. Имеются вопросы дискуссионного характера:

1. Проводились ли исследования хронического введения комбинаций этилметилгидроксипиридина сукцината с диклофенаком натрия 5 мг/кг и эторикоксибом 10 мг/кг в тестах на противоболевую и противовоспалительную активность (учитывая результаты токсикологических исследований комбинаций с НПВС в этих дозах)?

2. С чем Вы связываете различное влияние диклофенака натрия 5 мг/кг и эторикоксиба 10 мг/кг на ориентировочно-исследовательскую активность в тесте «Открытое поле» (снижение на диклофенаке натрия) и локомоторную активность в тесте «Вращающийся стержень» (моторный дефицит на диклофенаке натрия) у крыс?

3. Как Вы можете объяснить неодинаковое влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на эффекты диклофенака натрия и эторикоксиба, в частности, при остром экссудативном воспалении у крыс и на модели коллагенового артрита у мышей BALB/c?

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 – разработки новых подходов фармакотерапии боли и воспаления, 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:

Сидоров Александр Вячеславович
заведующий кафедрой фармакогнозии и
фармацевтической технологии Ярославского
государственного медицинского университета; д.м.н.
(3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология).

«06» 06 2026 г.

Подпись А.В. Сидорова заверяю:

Специальность по коррекции



С.Н.Тенетилова

22.06.2026 г.

150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Телефон: +7(4852)72-66-03, +7(4852)72-88-85

e-mail (оппонента): alekssidorov@yandex.ru