

УТВЕРЖДАЮ

проректор по научной
работе ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский
Университет)
д-р биол. наук, профессор РАН
Д.В. Ребриков



«31» 07 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации» о научно-практической значимости диссертационной работы Васильчук Анастасии Геннадьевны «Изучение эффектов комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината с нестероидными противовоспалительными средствами», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) назначают для терапии острой и хронической боли и воспаления. Это широко применяемая группа лекарственных средств, препараты которой обладают противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим действием. Механизм действия НПВС обусловлен ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), за счет чего уменьшается повышенное при воспалении образование простагландинов из арахидоновой кислоты, которые участвуют в развитии воспаления и являются альгогенами.

Однако при терапии НПВС возникают нежелательные явления, которые также связаны с ингибированием ЦОГ. В норме простагландины задействованы во многих физиологических процессах, и снижение их уровня

приводит к таким характерным нежелательным явлениям, как ulcerогенное действие и кардиоваскулярные осложнения. Ингибирование изоформы фермента ЦОГ-1 и последующее снижение образования простагландина E₁ и E₂ является причиной характерного для НПВС ulcerогенного побочного действия. Кардиоваскулярные осложнения опосредуются преимущественно ингибированием ЦОГ-2 и, кроме того, ЦОГ-1 в почках.

Результаты современных метаанализов рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что при применении НПВС у пациентов повышен риск кардиоваскулярных осложнений и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Причем у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта этот риск существенно выше по сравнению с теми, у кого нет этих заболеваний. Повсеместное применение НПВС и возникновение нежелательных явлений при их применении актуализируют разработку подходов, направленных на повышение безопасности терапии НПВС при сохранении их эффективности.

В диссертационной работе Васильчук Анастасии Геннадьевны предложен подход к повышению эффективности и безопасности терапии НПВС за счет их комбинированного применения с этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

Поставленные перед диссертантом задачи сформулированы четко и отвечают цели диссертации – изучение основных (противоболевого, противовоспалительного) и сопутствующих (влияние на желудочно-кишечный тракт, артериальное давление, гематологические показатели, поведение животных) эффектов комбинированного применения НПВС (эторикоксибом, селективным ингибитором ЦОГ-2, и диклофенаком натрия, неселективным ингибитором ЦОГ) с этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Васильчук Анастасией Геннадьевной было впервые проведено комплексное экспериментальное исследование влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на основные и побочные эффекты НПВС диклофенака натрия - неселективного ингибитора ЦОГ и эторикоксиба - селективного ингибитора ЦОГ-2.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа Васильчук Анастасии Геннадьевны выполнена на высоком методологическом уровне с использованием комплекса обоснованных алгоритмов фармакологического изучения и общепринятых методик и моделей. Полученные в ходе работы результаты основаны на обширном экспериментальном материале, корректно обработаны с применением статистических методов, используемых в медико-биологических исследованиях, достоверность результатов исследований не вызывает сомнений. Полученные автором результаты проанализированы и обсуждены с учетом большого количества литературных источников по теме исследования. Интерпретация полученных результатов обоснована, а выводы доказательны.

Таким образом, научные положения, выносимые на защиту, обоснованы, выводы аргументированы и соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Диссертантом получены результаты, имеющие высокую практическую значимость, они свидетельствуют о повышении эффективности НПВС при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Повышение эффективности НПВС при сочетанном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом позволяет снизить дозу НПВС, за счет чего достигается повышение безопасности применения НПВС.

Установлено, что НПВС диклофенак натрия или эторикоксиб в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с препаратом с антиоксидантными

свойствами этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг (в этой дозе не проявляет противовоспалительного и противоболевого действия) обладают более выраженным противовоспалительным и противоболевым действием, чем НПВС *per se*. В поставленных Васильчук А.Г. экспериментах диклофенак натрия или эторикокиб в дозе 1 мг/кг не проявляют противовоспалительного и противоболевого действия или проявляют слабый противоболевой эффект.

Полученные экспериментальные результаты не выявили нежелательного побочного действия диклофенака натрия или эторикокиба в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг, характерных для этих НПВС в бóльших дозах: ulcerогенного действия, влияния на гематологические показатели, повышения артериального давления.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу результатов собственных исследований, главу обсуждения полученных результатов, выводы, список сокращений и цитируемых литературных источников. Список литературы содержит 307 источник (231 – иностранный источник, 76 – русскоязычных источников). Диссертационная работа изложена на 151 странице компьютерного текста и включает 36 таблиц и 13 рисунков.

Во введении автором обосновывается актуальность темы диссертационной работы на основании степени разработанности научной проблемы. Цель и задачи исследования поставлены корректно.

Первая глава «Обзор литературы» посвящена описанию роли активных форм кислорода (АФК) в норме, при воспалении и боли, влиянию НПВС на образование АФК, а также роли сукцината в развитии воспалительных процессов. Подробно описан механизм противовоспалительного, противоболевого и побочного действия НПВС. Обоснована гипотеза о целесообразности совместного применения антиоксидантных средств и НПВС

в комплексной терапии воспалительных заболеваний, целью которой является снижение выраженности нежелательных явлений, вызываемых НПВС. Обоснован выбор включенных в исследование НПВС, и описаны эффекты препарата с антиоксидантными свойствами этилметилгидроксипиридина сукцината при воспалении и боли.

Вторая глава диссертации «Материалы и методы» посвящена описанию использованных в исследовании животных, реактивов и материалов. Отражены методы исследования противоболевой (модели ноцицептивной соматической и висцеральной боли) и противовоспалительной активности (модели острого экссудативного воспаления и хронического воспаления), побочного действия соединений (оценивали вызванное введением НПВС повышение артериального давления, изменение гематологических показателей, массы тела; влияние на выраженность повреждения слизистой оболочки желудка у крыс с моделью гастротоксичности, поведение животных), представлены данные об использованных методах статистической обработки.

Третья глава «Результаты исследования» посвящена результатам экспериментальной работы. Описано влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на противоболевой эффект НПВС: этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозах 25-100 мг/кг *per se* противоболевого действия не оказывает, однако при однократном пероральном введении усиливает противоболевое действие НПВС (на модели висцеральной, соматической боли и при курсовом введении – на модели послеоперационной гипералгезии). Описано влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на выраженность противовоспалительного действия НПВС: этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг *per se* не оказывает антиэкссудативного действия, но при однократном и курсовом пероральном введении совместно НПВС усиливает их антиэкссудативное действие. В этой главе представлены экспериментальные данные о дозозависимости побочного действия НПВС диклофенака натрия и эторикоксиба при их использовании в дозах 1 и 10 мг/кг. Установлено, что диклофенак натрия и эторикоксиб в дозе 10 мг/кг усиливают

выраженность повреждений слизистой оболочки желудка крыс с моделью гастротоксичности, диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг и эторикоксиб в дозе 10 мг/кг при курсовом ежедневном пероральном применении в течение 21 дня повышают артериальное давление, увеличивают содержание лейкоцитов в крови, снижают массу тела и двигательную активность крыс. Эти НПВС в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг оказывают противоболевое и противовоспалительное действие, по выраженности не отличающееся от эффекта диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 10 мг/кг, однако не вызывают побочных эффектов, характерных для НПВС в дозе 10 мг/кг. Таким образом, использование НПВС в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг позволяет сохранить эффективность, характерную для НПВС в дозе 10 мг/кг, и это обеспечивает повышение безопасности использования НПВС.

Четвертая глава «Обсуждение результатов» посвящена анализу полученных экспериментальных данных на основании имеющейся научной литературы по тематике исследования. В этой главе представлена таблица, в которой наглядно обобщены полученные в диссертационном исследовании экспериментальные результаты.

В диссертационной работе представлены практические рекомендации, свидетельствующие о целесообразности клинического исследования комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината и НПВС в малых дозах при ноцицептивной висцеральной и соматической боли и воспалении.

Выводы диссертационной работы сформулированы в соответствии с задачами исследования и отражают полученные диссертантом экспериментальные результаты.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертационного исследования, информация в нем позволяет составить целостное впечатление о проведенной экспериментальной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По своему содержанию, тематической направленности и полученным результатам диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в частности, п.п. №№ 2, 6, 9: 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; 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; 9. Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 9 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 7 статей в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 1 статья в журнале, индексируемом РИНЦ, и 6 тезисов в материалах научных конференций и съездов.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования эффектов комбинированного применения НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом позволяют комплексно охарактеризовать эффективность и безопасность НПВС в малой дозе (1 мг/кг) и этилметилгидроксипиридина сукцинатом (25 мг/кг) при их сочетанном применении и подтверждают выдвинутую соискателем гипотезу о целесообразности этого способа повышения безопасности при приеме НПВС за счет их использования в малых дозах в комбинации с антиоксидантными средствами.

Полученные соискателем результаты могут быть использованы при планировании клинических исследований комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината с НПВС в малых дозах при ноцицептивной висцеральной и соматической боли и воспалении.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Принципиальных замечаний нет. В качестве дискуссии желательно обсудить вопрос обоснования дозы этилметилгидроксипиридина сукцината 25 мг/кг при комбинации с НПВС и вопрос рекомендации создания комбинированного препарата с указанными компонентами для клинического применения в аспекте дозирования, выбора лекарственной формы и пути введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Васильчук Анастасии Геннадьевны «Изучение эффектов комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината с нестероидными противовоспалительными средствами» является законченной научно-квалифицированной работой. В ней на основании выполненных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, заключающейся в разработке нового подхода фармакотерапии боли и воспаления при применении НПВС в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о порядке присуждении учёных степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, а ее автор, Васильчук Анастасия Геннадьевна, заслуживает присуждения ученой

степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа была рассмотрена, обсуждена, а отзыв о научно-практической значимости одобрен на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева Института биомедицины (МБФ), протокол № 17 от «29» июля 2026 года.

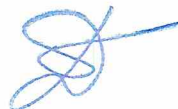
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева Института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)
Шимановский Николай Львович

31.07.2026



117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
rsmu@rsmu.ru; <https://rsmu.ru/>
Телефон: +7 (495) 434 03 29

Подпись доктора медицинских наук, профессор, член-корреспондента РАН Н.Л. Шимановского заверяю: ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
докт. мед. наук, доцент



О.М. Демина