

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Жабоедової Наталії Валеріївни на тему: «Церебропротекторна активність адемолу за умов експериментального внутрішньочерепного крововиливу», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при Державній установі «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми дисертаційної роботи. Відомо, що судина патологія головного мозку, а саме, інсульт, залишається основною причиною інвалідизації населення країни. Це захворювання є тягарем для сім'ї хворого, що значно знижує якість життя та працездатний потенціал оточуючих. Лише 10% хворих повертаються до роботи, 20 % – потребують сторонньої допомоги, у 30% – розвивається порушення пам'яті та уваги. Це є проблемою, яка має велике соціально-економічне значення.

Спонтанні або первинні внутрішньомозкові крововиливи (ВМК) є досить поширеними формами інсульту і становлять від 10 до 30% випадків серед етіологічних чинників первинного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). У структурі всіх причинних факторів геморагічного інсульту вони зумовлюють розвиток 50-60% усіх внутрішньочерепних крововиливів, близько половини яких супроводжуються вентрикулярною геморагією. Летальність протягом перших 30 днів при ВМК сягає 30-55%, майже половина хворих помирає в гострому періоді, особливо протягом перших 48 год.

Також небезпечним ускладненням є артеріальний спазм, що має місце майже у половини хворих після мозкового крововиливу і без адекватної терапії призводить до летального наслідку або глибокої інвалідизації у 10-15% випадків внаслідок вторинних ішемічних порушень у мозковій тканині. Тому

вибір напрямку дисертаційного дослідження є актуальним та соціально значущим.

Основний зміст дисертації та його оцінка

Загальні відомості про роботу. Структура дисертаційної роботи Н.В. Жабоедової є традиційною, складається із анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку цитованої літератури та додатків.

Вступ містить всі необхідні підрозділи, складає 6 сторінок, написаний лаконічно із включенням посилань на дослідження вітчизняних та іноземних авторів, що займаються близькою тематикою. В ньому автор відобразила актуальності теми дисертації, сформулювала мету і завдання дослідження. Охарактеризовано наукову новизну дослідження та її практичне значення. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних результатів досліджень.

У **першому розділі** дисертації *«Патогенетичні особливості формування ішемічного вогнища при інтрацеребральній геморагії. Напрямки, можливості та засади нейропротекторної терапії геморагічного інсульту (огляд літератури)»*, викладений на 19 сторінках, дисертант наводить сучасні дані щодо особливостей формування провідних ланок патобіохімічного каскаду в нейронах при інтракраніальному крововиливі поліетіологічної природи, аналізує особливості програми нейропротективної в Україні та за кордоном, а саме її здобутки, недоліки та новітні напрями розвитку.

Автором акцентовано увагу на проблемах адекватності моделей церебральної гострої ішемії, аналогічній клінічній патології у людини. В окремому підрозділі дисертант висвітлює доцільність доклінічної оцінки блокаторів різних сайтів NMDA-рецепторів, як перспективних

нейропротекторів при деструктивних захворюваннях мозку ішемічної та геморагічної природи.

У другому розділі роботи на 16 сторінках представлені відомості про матеріали та методи дослідження. Автор наводить опис дослідних тварин та умови їх утримання, зазначає, що всі експериментальні дослідження були виконані згідно дотримання необхідних етичних норм, що підтверджено висновком комісії з біоетики ВНМУ (протокол № 3 від 25.05.2020 р.).

Дисертант детально характеризує особливості моделювання експериментального субарахноїдального та внутрішньомозкового крововиливу у щурів, методологія оцінки важкості патології та ефективності лікування, обґрунтовує вибір, аналіз та методологію дозового режиму та схем введення лікарських засобів нейропротекторної природи (адемолу та референс-препаратів), дає загальну характеристику біохімічних, цитометричних та морфологічних (гістологічних) методів дослідження та методів статистичної обробки.

Розділ ілюстрований 5 рисунками, на яких автор демонструє різні етапи своїх досліджень.

Третій розділ, що займає 22 сторінки, ілюстрований 10 таблицями. Він присвячений результатам *скринінгу церебропротекторної активності адемолу в умовах різних підтипів внутрішньочерепного крововиливу.*

Автором відпрацьовано модель для первинного скринінгу перспективних нейропротекторів і показано що за сукупністю критеріїв таких як летальність, неврологічний дефіцит, нейромаркерна активність, параметри ВЧТ, дає змогу чітко визначити три ступеня важкості субарахноїдального крововиливу тяжкий ступінь (0,1 мл/кг аутокрові; середній ступінь (0,07 мл/кг аутокрові).; легкий ступінь (0,05 мл/кг аутокрові).

Для подальших досліджень Жабоедова Н.В. обрала експериментальний САК тяжкого ступеня та ВМК середнього ступеня важкості. На обох моделях проведені скринінгові дослідження захисної дії 1,0 % розчину 1-

адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) у широкому дозовому режимі (1, 2 та 5 мг/кг), і обрано умовно-ефективну терапевтичну дозу на рівні 2 мг/кг довенно, у якій препарат за своєю ефективністю (підвищення виживаності) вірогідно переважав німодипін і розчини амантадину та магнію сульфату що вказує на перспективність і доцільність подальшої доклінічної оцінки його церебропротекторних властивостей.

Четвертий розділ дисертації (обсяг 11 сторінки) присвячений *оцінці церебропротекторної активності адемолу за показниками електрофізіологічних та функціональних змін. За результатами цієї частини роботи* автор показала здатність адемолу та референс-препарату німодипіну у щурів з ВЧК та САК покращувати мікроциркуляцію в корі головного мозку в 3,99 та 2,76 рази (внутрішньомозковий крововилив) і у 7,30 та 4,74 рази відповідно при САК ($p < 0,05$), порівняно з групою контрольної патології та одночасно підвищувати показник об'ємної швидкості мозкового кровотоку в центральній мозковій артерії відносно групи контрольної патології в середньому на 68,4 % (адемомол) та 94,1 % (німодипін), $p < 0,05$. На користь адемолу свідчить відсутність у нього впливу на центральну гемодинаміку (АТ та ЦВТ), та сатурацію крові киснем, що є досить характерним для німодипіну. За ступенем депримуєчого впливу на значення ВЧТ в умовах САК адемомол перевершував ефективність амантадину і магнію сульфату в середньому у 1,85 рази, $p < 0,05$.

У п'ятому розділі *«Морфо-функціональні зміни у головному мозку щурів із інтракраніальним крововиливом на тлі терапії адемомол за його впливом на процеси нейроцитолізу, нейроапоптозу, нейропроліферації»* (обсяг 17 сторінок, містить 5 таблиць та 8 рисунків).

В ньому авторка досліджувала вплив адемолу та референс-препаратів на динаміку нейроцитолізу у головному мозку щурів із внутрішньочерепним крововиливом за активністю нейрон-специфічної енолази, оцінила

інтенсивність нейроапоптозу при експериментальному внутрішньомозковому крововиливі на тлі терапії адемолом та охарактеризувала дію адемолу та референс-препаратів на активність нейропроліферативних процесів у головному мозку щурів із внутрішньомозковим крововиливом за рівнем білка S100 та даними протоково-цитометричного аналізу, та морфологічними змінами в головному мозку щурів.

З'ясовано, що за динамікою маркерів нейроцитолізу, нейроапоптозу та нейропроліферації адемолом статистично вірогідно протидіяв цим негативним змінам в головному мозку, про що свідчать показники вмісту нейромаркера нейрон-специфічної енолази, ступеня фрагментації ядерної ДНК та рівня білка S100. За цими показниками адемолом вірогідно переважав препарати порівняння.

За даними світлової мікроскопії, гістоморфологічна картина на тлі терапії адемолом і німодипіном мала вигляд, котрий наближався до панорами у псевдооперованих щурів, що доповнює факти, які було отримано при імуноферментному та цитометричному дослідженні.

Шостий розділ присвячений *дослідженню внутрішньонейрональних метаболічних процесів на тлі терапії адемолом*, займає обсяг 15 сторінок, містить 6 таблиць та 1 рисунок. В ньому автор охарактеризувала механізми нейропротекторної дії адемолу в умовах ВЧК. З'ясовано, що до них відносяться його здатність ліквідувати енергодефіцит мозку, про що свідчить збільшення вмісту в мозку АТФ, пірувату та покращувати енергетичний заряд порівняно з контрольною патологією в середньому відповідно на 45,1, 42,9 та 22,0 %, ($p < 0,05$); зменшувати лактат-ацидоз (зменшення вмісту лактату на 31,9 %, $p < 0,05$), нормалізувати оксидантно-антиоксидантну рівновагу (знижувати показники МДА та КГП з паралельним підвищенням активності СОД, ГПО і каталази), модулювати обмін монооксиду азоту (підвищувати активність NO-синтази при паралельному збільшенні вмісту донатора NO L-аргініну в середньому відповідно на 14,0 та 44,0 %, $p < 0,05$). Важливим компонентом захисної дії адемолу є його здатність протидіяти глутаматній та

стероїдній нейротоксичності, як важливим складовим ураження мозку за внутрішньочерепного крововиливу. За зазначеними властивостями адемом вірогідно перевершував ефективність амантадину та магнію сульфат.

Описовий матеріал дисертаційної роботи став основою для його обговорення та пов'язування з існуючими даними літератури, логічно і послідовно представлений автором у розділі **«Аналіз та узагальненню отриманих результатів»**. В ньому автор на 16 сторінках машинопису дає глибокий та всебічний аналіз отриманих результатів дозволив дисертанту У даному розділі проявилися ерудиція дисертанта, глибоке розуміння досліджуваної проблеми.

Висновки дисертації містять фактичний матеріал, відображають сутність проведених експериментів і цілком відповідають поставленим задачам дослідження.

Список літератури включає 197 найменування (з них 117 кирилицею, 80 латиною). Контент-аналізі цитованої літератури показав велику частку сучасних наукових джерел за останні 10 років.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації. Автореферат дисертації за змістом повністю відображає всі її основні положення і висновки, що дає підставу стверджувати про достатній рівень оприлюднення матеріалів дисертації.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення
Дисертація та автореферат оформлені у відповідності до чинних вимог. Однак, у результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити наступні зауваження:

- ✓ Подекуди зустрічаються поодинокі граматичні та орфографічні помилки
- ✓ В розділі 4 результати експериментальних досліджень представлені тільки в таблицях, при наявності рисунків чи графічного супроводу інформація представлена більш інформативно
- ✓ В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дисертаційного дослідження» більше вказати результати власних досліджень, які співпадають з даними літератури

Наведені зауваження принципово не змінюють оцінку дисертаційної роботи, яка, беззаперечно, заслуговує на позитивну оцінку.

У порядку наукової дискусії хотілося б вислухати судження дисертанта з таких питань:

- 1) В третьому завданні свого дослідження ви визначали мнемотропну активність у щурів. Дайте характеристику даної оцінки у щурів та за допомогою якої методики Ви поводити дослідження?
- 2) Завдяки яким механізмам дії адемолу, Ви пов'язуєте покращення проявів неврологічного дефіциту (показник за шкалою С.Р. McGraw) у порівнянні з показниками групи контролю?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Матеріали даного дослідження є теоретичним підґрунтям для подальшого поглибленого доклінічного та клінічного дослідження адемолу в якості нового оригінального церебропротекторного препарату на етапі недиференційованого лікування судинних мозкових катастроф.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Жабоедової Наталії Валеріївни є самостійною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково-обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона відповідає вимогам МОН України за новизною отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, а також технічним оформленням роботи.

Висновок

За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, достовірністю та новизною отриманих результатів, їх практичною значимістю, дисертаційна робота Жабоедової Наталії Валеріївни «Церебропротекторна активність адемолу за умов експериментального внутрішньочерепного крововиливу» відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (зі змінами),

а дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Професор кафедри соціальної медицини,
громадського здоров'я та
управління охороною здоров'я
Дніпровського державного
медичного університету, м. Дніпро
доктор мед. наук, професор

Макаренко О.В.

