

ВІДГУК

офіційного опонента професора Кульчицького Олега Костянтиновича на дисертаційну роботу Терещенка Сергія Васильовича «Ендотеліотропні властивості цитокинових препаратів інтерлейкінового ряду за умов експериментального цукрового діабету», поданої до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.550.01 Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Актуальність теми дисертації. Цукровий діабет (ЦД) – неухильно прогресуюче захворювання, що вражає переважно осіб працездатного віку і швидко приводить до розвитку системних ускладнень. ЦД посідає третє місце в статистиці смертності після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Основною причиною інвалідизації і летальності при ЦД є мікро- і макросудинних ускладнення, що призводять до розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань. Діабет асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту і з їх менш успішним результатом. При тривалості захворювання більше 5-7 років прояви діабетичної нейропатії виявляються практично у кожного пацієнта (навіть незважаючи на повноцінність гіпоглікемічної терапії), тому деякі автори розглядають нейропатію не як ускладнення, а як неврологічні прояви ЦД. Основним фактором ушкодження є гіперглікемія, яка через активацію сорбітолового шляху, протеїнкінази С і глікування білків призводить до розвитку оксидативного стресу, зменшення утворення оксиду азоту, активації прозапального шляху NF- κ B, що сприяє прискореному прогресуванню макроангіопатій, а також викликає ушкодження мікросудинного русла. Церебральна мікроангіопатія є частиною генералізованих судинних ускладнень, що спостерігаються при діабеті, і більш частий несприятливий результат у цих хворих може бути обумовлений системним характером судинного ураження і негативним впливом гіперглікемії на перебіг ішемічного процесу.

Доведено, що при ЦД спостерігається пошкодження внутрішнього шару судинної стінки – ендотелію. Саме ендотелію належить головна роль у підтримці тону судин і гемостазу, в розвитку ремоделювання і місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів). Порушення функції ендотелію і формування дисфункції ендотелію у хворих з інсулінорезистентністю призводить до підвищення судинної реактивності. Дисбаланс вазоконстрикторів і вазодилататорів є одним з ланок патогенезу діабетичних ангіопатій, оскільки тригерні фактори включають процеси запалення зі зміною функції гладеньком'язового шару і надмірним утворенням прозапальних цитокинів. Тому застосування препаратів з ендотеліопротекторними властивостями можна розглядати як першочергову лінію ефективного попередження судинних і неврологічних ускладнень у хворих на ЦД.

При ЦД формування діабетичних мікро- та макроангіопатії супроводжується активацією в зоні гіпоксії/ішемії клітин ендотелію, макрофагів, які продукують цитокіни, в першу чергу інтерлейкіни (ІЛ). Інтерлейкіни є ключовими факторами формування локальної запальної реакції і вторинного пошкодження мозкової тканини в зоні ішемічного ураження тканини мозку – активації ендотелію з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, індукції молекул міжклітинної адгезії, інтенсивної лейкоцитарної інфільтрації, що сприяє формуванню цитотоксичного набряку глії і нейронів і проникненню токсичних речовин із судинного русла в мозкову тканину. Обговорюється роль цитокінів в формуванні при ЦД аутоімунного процесу та хронічного системного запалення, отже впливу на нейро-імуно-ендокринні механізми розвитку судинних ускладнень захворювання. Таким чином, важливе значення для розвитку постішемічного ланцюгу патофізіологічних змін тканин мозку при церебральній ішемії має формування цитокінового дисбалансу, а саме гіперпродукції прозапального ІЛ-1 та відносного дефіциту його природного інгібітора – рецепторного антагоністу ІЛ-1 (РАІЛ), а також ІЛ-2. Отже, перспективним ланкою ефективної нейропротекції в комплексній терапії ЦД є застосування нових цитокінових препаратів інтерлейкінового ряду з ендотеліопротективними властивостями. Тому можна стверджувати, що обрана тема ґрунтується на сучасних досягненнях медичної науки і створює передумову для кращого розуміння біохімічних та фізіологічних механізмів фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції, пов'язаної з ішемічним ушкодженням мозку. Вибрана дисертантом тема кандидатської дисертації без усяких сумнівів є високоактуальною і дуже своєчасною.

Все викладене вище є тим базисним фундаментальним обґрунтуванням актуальності і своєчасності виконання кандидатської дисертації, присвяченої темі експериментального вибору засобів фармакологічної ендотеліоактивної церебропротекції в комплексній терапії неврологічних ускладнень при ЦД та церебральній ішемії.

Ступінь обґрунтованості наукових питань, висновків, рекомендацій, сформованих в дисертації, достовірність. Дисертаційна робота виконана за планом затвердженої МОЗ України науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956). Дисертант є співвиконавцем даної теми.

Як здобувач наукового ступеня кандидата медичних наук Сергій Васильович Терещенко в своїй роботі спирається на чіткі критерії щодо відтворення окремих патологічних моделей та використання надійних методичних підходів визначення відповідних механізмів патогенезу з одного боку, а з другого – встановлення різних аспектів експериментальної фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції серед цитокінових препаратів (РАІЛ, ІЛ-2), антиоксидантів (тіоцетам, мексидол, мілдронат) та нейропептиду кортексину.

Результати досліджень, представлених в дисертації, обґрунтовані об'ємним і достовірним матеріалом. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи наводяться на підставі вичерпного аналізу результатів фармакологічних, біохімічних, морфометричних, імуноферментних, гістоімунохімічних досліджень, що базуються на адекватних методах та достатній статистичній і математичній обробці отриманого цифрового матеріалу, що відповідає міжнародним стандартам. Весь комплекс застосованих методичних прийомів повністю відповідає сформульованій цілі та задачам дослідження, кількість яких достатня для отримання достовірних результатів.

Загальні відомості про роботу. Логіка самого дослідження і рукопис дисертації побудовані за класичною схемою і складаються з розділів: «Вступ», «Огляд літератури», «Результати власних досліджень», «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», «Висновки», «Список використаної літератури».

Повний обсяг дисертації складає 221 сторінки, ілюстрована 13 рисунками, 20 таблицями, 349 посилання, з них 172 – іноземні. За темою дисертації опубліковано 24 друкованих роботи, із них 3 монографії (у співавторстві), 6 статей у фахових виданнях в галузі медицини, рекомендованих МОН України, 2 статті в іноземних журналах з напрямку дисертації, 12 тез доповідей на наукових конференціях та з'їздах.

Характеристика змісту роботи. Вступ до роботи написано лаконічно із залученням основних посилань на узагальнюючі літературні джерела. Він є достатнім як з позиції актуальності обраної теми, так і сформульованої мети та завдань досліджень. У вступі охарактеризовано наукову новизну дослідження та її науково-практичну цінність. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних, базових результатів досліджень.

Уже в першому розділі роботи (*огляд літератури*) автор охарактеризував структуру цереброваскулярних уражень при цукровому діабеті, значення в їх формуванні ендотеліальної дисфункції та шляхи її фармакологічної корекції. Проаналізована роль ендотелію у підтримці тону судин (вазодилатація і вазоконстрикція) і гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів); в розвитку ремоделювання (синтез та інгібування факторів проліферації) і місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів). Розглянуто ендотелій як самостійну мішень терапевтичного впливу для корекції ендотеліальної дисфункції в патогенетичній терапії як серцево-судинних захворювань, так і цереброваскулярних уражень при цукровому діабеті. Прискіпливо проаналізовані основні мотиви, які спонукують пошук нових груп фармакологічних засобів комплексної терапії, спрямованої на багатфакторну корекцію ЕД, вільно-радикального ушкодження (особливо на стан тіол-дисульфідної системи та виразність нітрозильюючого стресу), енергетичного та вуглеводного дисбалансу та стабілізацію нейрональних втрат шляхом некрозу/апоптозу серед цитокінових препаратів, антиоксидантів та нейропептидних препаратів.

Результати власних досліджень і усі розділи цієї частини рукопису викладено логічно, конкретно, кожна частина дисертації повністю відповідає поставленій меті і заявленим задачам та супроводжуються аналізом і підсумовуючими висновками.

Розділ 2 «Матеріали і методи досліджень» представлений характеристиками матеріалів дослідження, якими служили рекомбінантні цитокінові препарати інтерлейкінового ряду – рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 та інтерлейкін-2, антиоксидантні ноотропні препарати – тіоцетам, мексидол та мілдронат, а також нейропептидний ноотроп кортексин.

Ефективність обраних препаратів та механізми їх дії вивчалися в експериментах на статтєвозрілих білих безпородних щурах обох статей в центральній науково-дослідній лабораторії НФаУ та ЦНДЛ Запорізького державного медичного університету, сертифікованих Державним експертним центром МОЗ України.

Дисертант в своїх експериментах використав дуже широкий набір експериментальних підходів для вирішення поставленої мети, яку він сформулював наступним чином: «дослідження ендотеліопротективних ефектів цитокінових препаратів інтерлейкінового ряду, а саме – рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (РАІЛ-1) та інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) експериментального обґрунтування можливості використання їх в якості ефективних нейропротективних засобів з ендотеліотропною дією». Для її виконання були поставлені та вирішені 5 основних завдань.

Основними в роботі вибрані методи дослідження ендотеліопротективної дії препаратів, яку вивчали за відновленням показників функціональної активності ендотеліоцитів капілярів і ендотеліоцитів стінки судин головного мозку тварин з експериментальним цукровим діабетом, а також за впливом на показники окислювальної модифікації білків, системи оксиду азоту та стан тіол-дисульфідної системи, показники енергетично-вуглеводного обміну та морфофункціональні показники нейронів сенсомоторної зони кори головного мозку експериментальних тварин.

Експериментальний діабет моделювали за допомогою одноразового підшкірного введення водного розчину алоксану моногідрату. Розвиток ендотеліальної дисфункції та ендотеліопротективну активність РАІЛ-1 та ронколейкіну оцінювали по морфофункціональним характеристикам ендотеліоцитів капілярної мережі кори головного мозку і судинної стінки судин головного мозку щурів на 18 добу експериментальної гіперглікемії, а саме вивчали такі показники як щільність та площа ядра, середній діаметр ядра, концентрація РНК в ядрі, експресія фактору росту ендотелію судин (VEGF).

Продукцію та стан метаболізму оксиду азоту вивчали за активністю ендотеліальної (eNOS) та індукцбельної (iNOS) ізоформ NO-синтаз, концентрацію метіоніну, цистеїну, нітротирозину, гомоцистеїну. Показники окислювальної модифікації білку в тканині мозку визначали по утворенню альдегідфенілгідразонів та карбоксилфенілгідразонів. Для вивчення

активності тіол-дісульфідної системи визначали рівні відновлених та окислених тіолів та глутатіону, активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Стан вуглеводно-енергетичного метаболізму визначали за рівнем макроергічних фосфатів (АТФ, АДФ, АМФ), лактату, пірувату, малату, ізоцитрату. Детальнішу оцінку процесів енергетичного обміну в тканині мозку визначали додаткові показники енергозабезпечення на підставі отриманих даних, зокрема індекс фосфорилування та термодинамічний контроль дихання. Вивчалися також морфометричні показники (щільність та площу нейронів; концентрацію в них РНК; індекс відношення кількості нейронів, що вижили, до кількості апоптичних та деструктивно-змінених нейронів). Системний аналіз ендотеліотропної ефективності РАІЛ-1 та Ронколейкіну проведений за допомогою методу кореляційних структур та кластерного методу.

Основний матеріал дисертації викладений в розділі «Результати власних досліджень», де автор послідовно представляє результати власних досліджень, їх оцінку, обговорення та проміжні висновки.

Розділ 3 присвячений результатам власних досліджень впливу препаратів, що досліджуються (тіоцетам, мексидол, мілдронат, кортексин, РАІЛ, ронколейкін), на молекулярно-біохімічні фактори розвитку ендотеліальної дисфункції в умовах експериментального цукрового діабету.

Вивчення судинного компонента кори головного мозку, представленого капілярною та судинною мережами, підтвердило, що розвиток експериментальної гіперглікемії супроводжувався порушенням функціональної активності ендотелію – спостерігалось значне зниження площі, діаметру та щільності ядер ендотеліоцитів на одиницю площі зрізу кори головного мозку в порівнянні з інтактними тваринами, а також достовірне зменшення зв'язування VEGF з судинним ендотелієм капілярної мережі кори та ендотелієм судин мозку. Для поглибленого аналізу стану окремих ланок ЕД при постішемічних порушеннях в тканинах головного мозку щурів з ЦД проведено вивчення додаткових параметрів ендотеліальної дисфункції, а саме оригінальних запропонованих коефіцієнтів: індексу реактивності капілярів (ІРК), індексу реактивності судин головного мозку (ІРС) та коефіцієнту ендотеліальної чутливості (КЕЧ).

Доведено, що курсове введення Ронколейкіну та РАІЛ-1 попереджало розвиток ендотеліальної дисфункції в мозку щурів з ЕАЦД, а саме призвело до підвищення щільності ядер ендотеліоцитів капілярної мережі кори і судинної стінки судин головного мозку, підвищення пулу РНК і активації трансляційної активності клітин відносно VEGF. Більш виразною визнано ендотеліопротективну дію РАІЛ-1 (за впливом на середній діаметр, щільність ядер та концентрацію VEGF ендотеліальних клітин капілярів кори та стінки судин головного мозку, вміст РНК ендотеліоцитів капілярів) та Ронколейкіну (за впливом на площу ядер ендотеліоцитів та вміст РНК ендотеліоцитів стінки судин головного мозку).

4-й розділ присвячений визначенню особливостей ендотеліопротективної дії Ронколейкіну та РАІЛ-1 шляхом впливу на

активність нітрозилуючого та окислювального стресів при цукровому діабеті було потрібно дослідити динаміку показників системи оксиду азоту, окислювальної модифікації білків та стан ТДС в тканині головного мозку експериментальних тварин. Встановлено, що максимальне блокування токсичних проявів нітрозилуючого та окисдантного стресів (вплив на активність eNOS, глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази, на рівні нейротоксичного НТЗ, та відновлених форм глутатіону) відзначено у РАІЛ-1 та Ронколейкіну.

Розділ 5 відведений опису результатів аналізу особливостей динаміки прогресування постішемичних змін при ЦД та церебральній ішемії було потрібно вивчити стан енергозабезпечення та вуглеводного обміну клітин мозку, активність процесів апоптозу в них та вплив на ці показники РАІЛ-1 та ІЛ-2. Для поглибленого аналізу стану окремих показників функціонального стану нейронів при постішемичних порушеннях в тканинах головного мозку щурів з ЦД провели вивчення додаткового оригінального параметру – метаболічного коефіцієнту (МК).

Доведено, що розвиток ЦД супроводжувався зміною основних характеристик нейронів сенсорно-моторної зони в тканинах головного мозку щурів – зниженням показників щільності нейронів та площин їх тіл, а також вмісту РНК на тлі збільшення частки апоптотичних клітин в головному мозку щурів з аллоксан-індуковним ЦД. Порівняння ефективності експериментальної терапії Тіоцетамом, Мілдронатом, Мексидолом, Кортексином, Ронколейкіном та РАІЛ-1 на виразність негативних змін функціонального стану клітин головного мозку при експериментальній гіперглікемії та активність процесів апоптозу в них свідчить, що максимальна нормалізація щільності нейронів та площі їх тіл відзначена в групі Ронколейкіну, РАІЛ-1 та Мексидолу, стабілізація процесів апоптозу та зниження частки апоптотичних клітин – в групі РАІЛ-1, Кортексину та Ронколейкіну. Більш активними за впливом на білковий синтез визнано РАІЛ-1, Ронколейкін та Тіоцетам. Максимальний вплив на оригінальний показник метаболічного коефіцієнту (МК) відзначено в групі Кортексину, Ронколейкіну та РАІЛ-1, що відображає їх стабілізуючий вплив на рівні РНК та АТФ в ендотеліоцитах капілярів і судин мозку та нейронах головного мозку.

6-й розділ присвячений комплексній оцінці ступеня відхилення від нормативу окремих компонент показників стану тканин мозку при експериментальній гіперглікемії. З цією метою всі досліджувані показники в залежності від їх участі в каскаді патофізіологічних змін при ЦД та формуванні ЕД були розподілені на дванадцять груп. При аналізі ступеня відмінності показників у інтактних та експериментальних щурів були виділені та проаналізовані три кластери відмінностей. Аналіз середньоарифметичних групових значень t-критерію показників довів, що домінуючими показниками функціонального стану тканин мозку інтактних щурів є показники стану судин і капілярів головного мозку. Аналіз значень t-критерію оригінальних інтеграційних параметрів ендотеліальної дисфункції,

доводить, що найбільш ефективним з них серед показників стану тканин мозку інтактних щурів були індекс реактивності судин головного мозку (ІРС) та коефіцієнт ендотеліальної чутливості. Результати статистичного аналізу підтверджують, що зрушення рівноваги ТДС супроводжується порушеннями функціонального стану клітин та активізацією апоптозу.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що в умовах експериментального ЦД цитокінові препарати (РАІЛ-1 та Ронколейкін), антиоксиданти (тіоцетам, мілдронат, мексидол) і нейропептид кортексин проявляли значну ендотеліопротективну активність. Дані ефекти досліджуваних препаратів однонаправлені, але різного ступеня вираженості. Підсумковий порівняльний аналіз цих ефектів проведено шляхом оцінки впливу цитокінових препаратів, антиоксидантів та нейропептиду на кожен параметр дослідження та визначення середньоарифметичного показнику ендотеліопротективної активності кожного препарату. Аналіз кореляційних показників дозволяє зробити висновок, що в умовах експериментального ЦД всі досліджені препарати різною мірою впливали на відновлення функціонального стану мікроциркуляторного русла головного мозку експериментальних тварин. За силою ендотеліопротективної дії, а саме нормалізацією параметрів ендотелію та інгібуванням активності вільно-радикальних процесів, РАІЛ-1 та ІЛ-2 вірогідно перевершили референс-препарати.

Результати дослідження доводять, що РАІЛ-1 та Ронколейкін найбільш виразно серед інших досліджуваних препаратів сприяли нормалізації активності різних ізоформ NOS, забезпечували ефективність мітохондріального окисного фосфорилування, відновлення синтезу АТФ і блокування розвитку лактат-ацидозу, відновлювали активність ферментів антиоксидантної та тіол-дисульфідної систем, що в свою чергу, посилювало інактивацію ними АФК і додатково сприяло стабілізації окислювальних та апоптичних процесів клітин головного мозку.

Наукова новизна отриманих результатів. Поза сумнівом, ступінь новизни роботи високий, оскільки мова йде про зовсім експериментальне вирішення актуальної задачі сучасної фармакології, спрямованої на підвищення ефективності патогенетичної фармакотерапії ендотеліальної дисфункції та неврологічних ускладнень цукрового діабету шляхом використання рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (РАІЛ-1) та інтерлейкіну-2 (Ронколейкін) як ефективного нейропротективного засобу з ендотеліотропним механізмом дії.

В дисертаційній роботі вперше доведено, що Ронколейкін та РАІЛ мають ендотеліопротекторну дію і попереджають розвиток ендотеліальної дисфункції на моделі аллоксан-індукованого цукрового діабету та встановлено їх перевагу перед тіоцетамом, мексидолом, мілдронатом, кортексином. Вперше порівняльним аналізом активності тіоцетаму, мілдронату, мексидолу, кортексину, ронколейкіну та РАІЛ-1 встановлено, що максимальне блокування токсичних проявів нітрозилуючого та оксидативного стресів (вплив на активність eNOS, глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази, на рівні нейротоксичного НТЗ та відновлених форм глутатіону), вплив на виразність

негативних змін функціонального стану клітин головного мозку відзначено у PAIЛ-1 та Ронколейкіну. Це відкриває широкі перспективи для фармакологічної науки для корекції неврологічних порушень при мозкових катастрофах інсультної природи.

За допомогою системного аналізу доведено, що ендотеліопротекторна дія Ронколейкіну пов'язана із впливом на ступінь зв'язування VEGF з ендотелієм судин мозку та капілярної мережі, активізацією ензимів ТДС (переважно ГР) та NO-синтаз, що призводить до стабілізації рівнів відновлених тіолів і глутатіону на тлі зниження рівнів окислених інтермедіатів ТДС, нормалізує енергетично-вуглеводний метаболізм і процеси апоптозу, блокує прояви нейротоксичності. Вперше доведено, що ендотеліопротекторна дія PAIЛ-1 здійснюється шляхом стабілізації вмісту РНК та системної експресії VEGF в ендотеліоцитах, рівнів відновлених тіолів і глутатіону шляхом активізації ензимів ТДС (переважно ГПР) та активності індукційної NO-синтази, що призводить до зниження рівнів окислених інтермедіатів ТДС та маркерів нейротоксичності (НТЗ, Gcis), нормалізації енергетично-вуглеводного метаболізму та процесів апоптозу.

Встановлено, що серед оригінальних параметрів ендотеліальної дисфункції максимальне значення усередненого показника системоутворення виявив індекс реактивності судин головного мозку, який характеризує потенційну здатність до стабілізації стану ендотелію судин головного мозку в умовах пошкоджуючої дії гіперглікемії та може використовуватися як ранній маркер ендотеліальної дисфункції в тканинах головного мозку при ЦД та як інтегральний показник адаптивних можливостей ендотелію.

Практичне значення отриманих результатів. Практична значущість роботи визначається тим, що вперше експериментально доведено та продемонстровано високий терапевтичний потенціал нового підходу до нейропротекції при діабетичній енцефалопатії з використанням таргетних препаратів – рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 та ронколейкіну, що відкриває широкі можливості для впровадження в медичну практику запропонованого способу, спрямованого на переривання цитокін-залежних механізмів ендотеліальної дисфункції в умовах церебральної ішемії при ЦД. Згідно з результатами отриманих досліджень спосіб цитокінової ендотелійпротективної нейропротекції з використанням інтерлейкінових препаратів може становити безсумнівний інтерес для практичного застосування з метою профілактики та лікування неврологічних ускладнень цукрового діабету. Разом з тим, виявлені механізми ендотелійпротективної дії інтерлейкінових препаратів можуть сприяти створенню нового покоління ефективних лікарських препаратів, що надають спрямовану дію на ключові ланки ендотелій-залежної регуляції судинного тону при серцево-судинних та інших захворюваннях.

Основні результати досліджень впроваджені в навчальний процес кафедр фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки Дніпропетровської державної медичної академії, кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, кафедри фармакології та

медичної рецептури Харківського державного медичного університету, кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету, кафедри фармакології та медичної рецептури Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, а також науковий процес відділу Гострих захворювань судин Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. проф. В.Т. Зайцева НАМН України (Харків).

Апробація результатів дисертації. Основні результати викладені та обговорені на чисельних симпозиумах та конференціях, а також на VIII Національному з'їзду фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016) та ін. Загалом матеріали дисертації доложені та обговорені на 13 з'їздах та конференціях, за результатами яких надруковані тези.

Висновки узагальнюють результати досліджень, є обґрунтованими та відображають основні напрями в цій галузі. Вони викладені лаконічно, що свідчить про відповідні досягнення при розв'язанні поставлених завдань та мети роботи. В якісному і кількісному (6) характері і обсязі вони повністю відповідають матеріалу, опублікованому у фахових виданнях, викладеному в дисертації та авторефераті. Зроблені висновки характеризують основні досягнення, здобуті і викладені в дисертації.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту та оформлення. Дисертаційна робота виконана на високому сучасному рівні, дає привід для наукової дискусії. Назва дисертації повністю відповідає змісту. Висновки аргументовані і базуються на великій кількості експериментальних даних. В дисертаційній роботі та авторефераті суттєвих недоліків не виявлено. І дисертація і автореферат написані красиво, логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту і технічного оформлення. Рукопис дисертації та автореферат, на жаль, як і будь-яка інша робота, не позбавлені недоліків оформлення, зокрема наявності не зовсім чітких та вдалих речень (с. 7, 60, 158 і т.д.), стилістичних (с. 149, 177, 192 та ін.) і орфографічних помилок, які утруднюють сприйняття матеріалу, але ніяким чином не знижують загальну високу оцінку виконаної роботи. Інші зауваження зроблені в окремих розділах та на полях рукопису.

Крім того, хотілося б почути точку зору дисертанта на питання, що виникли у процесі роботи з дисертацією:

1. Терапевтична стратегія тяжких цереброваскулярних ускладнень цукрового діабету в вигляді інсульту передбачає, насамперед, інтенсивну терапію критичного стану з усуненням лактат-ацидозу та реканалізацію, реперфузію; первинну нейропротекцію Glu/Ca⁺⁺ антагоністами; вторинну нейропротекцію антиоксидантами та інгібіторів NOS/COX-2, трофічними факторами, нейропептидами; посилення репаративних процесів. На Вашу думку, на якому етапі цієї фармакотерапевтичної схеми можливо раціональне застосування досліджених цитокінових препаратів і чи зможе це «розширити» можливості «терапевтичного вікна»?

2. На основі Ваших досліджень які рекомендації Ви змогли б внести у вигляді доповнень в інструкції для медичного застосування до препаратів, що досліджувались (тіоцетам, мілдронат, мексидол, кортексин, ронколейкін)?

3. Дослідженнями останніх років започатковується новий (і за хімічною будовою, і за фармакодинамічним профілем) клас засобів медикаментозного захисту мозку. Яке, на Ваш погляд, місце в класифікації нейрометаболічних церебропротекторів (нейропротекторів) займуть лікарські препарати – коректори ендотеліальної дисфункції?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертація Терещенка Сергія Васильовича «Ендотеліотропні властивості цитокинових препаратів інтерлейкінового ряду за умов експериментального цукрового діабету» являє собою закінчену наукову роботу, що виконана на хорошому методичному рівні із застосуванням сучасних методів на достатній кількості тварин.

Робота має наукову новизну, тому що присвячена встановленню проявів ендотеліопротекторних ефектів цитокинових препаратів антагоністу інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-2 та порівняльному аналізу ефективності експериментальної терапії аллоксан-індукованого цукрового діабету щурів цитокиновими препаратами, антиоксидантами та нейропептидом. Робота володіє практичним значенням, тому що обґрунтовує раціональні підходи до нейропротекції при діабетичній енцефалопатії з використанням таргетних препаратів з урахуванням цитокін-залежних механізмів ендотеліальної дисфункції в умовах церебральної ішемії при цукровому діабеті.

Таким чином, за актуальністю проблеми, високим методичним рівнем, обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, їх вірогідністю, обґрунтованістю висновків, ступенем опублікування та загальним науковим рівнем дисертаційна робота Терещенка Сергія Васильовича «Ендотеліотропні властивості цитокинових препаратів інтерлейкінового ряду за умов експериментального цукрового діабету», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, є самостійним, завершеним науковим експериментальним дослідженням і повністю відповідає вимогам п. 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами), а її автор Терещенко Сергій Васильович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Завідувач лабораторії регуляції
метаболізму ДУ «Інститут геронтології
ім. академіка Д.Ф. Чеботарьова
НАМН України»,

доктор медичних наук, професор



О.К. Кульчицький