

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Нефьодова О.О.

«Фармакологічний аналіз нейропротекції за умов експериментального алергічного енцефаломієліту»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Дисертаційне експериментальне дослідження О.О. Нефьодова присвячене проблемі пошуку шляхів раціонального адекватного медикаментозного знеболення та терапії когнітивних і нейродегенеративних розладів за умов модельованого еквівалента розсіяного склерозу.

Актуальність теми

зумовлена значною популяцією хворих на дане аутоімунне демієлінізуюче захворювання ЦНС, що переважно вражає людей молодого працездатного віку (16-45 років) та швидко приводить до інвалідизації, а також вносить суттєвий вклад в зниження якості їхнього життя та лікування.

Формування ланцюга патофізіологічних змін у нервовій тканині пов'язане є прогресуючим аутоімунним захворюванням, при якому інфільтрація тканин мозку Т-клітинами, що проходять через гематоенцефалічний бар'єр, є ключовим моментом у появі характерного запалення і розвитку демієлінізації. Аутоімунна відповідь спрямована проти мієлінових антигенів, що призводить до порушень в системі розпізнавання останніх. Т-клітини в присутності місцевих аутоантигенів провокують розвиток розсіяних периваскулярних вогнищ запалення в ЦНС, а синтезовані ними прозапальні цитокіни (інтерлейкін 2, лімфотоксин, γ -інтерферон, фактор некрозу пухлин - TNF- α) сприяють тривалому посиленню проникності гематоенцефалічного бар'єру. Зважаючи на достатньо вивчені механізми розвитку розсіяного склерозу, на сьогодні невирішеними залишаються питання підвищення ефективності терапії цього захворювання, особливо в аспекті уповільнення швидкості апоптозу нейронів і олігодендроцитів, а також

зменшення інтенсивності пошкодження мієліну вільними радикалами, антитілами і запальними цитокінами.

Виконана робота ґрунтується на сучасних досягненнях біологічної та медичної науки і створює передумову для кращого розуміння біохімічних та фізіологічних механізмів фармакологічної корекції порушень функцій ЦНС, пов'язаних з перебігом даного захворювання, і може слугувати теоретичним підґрунтям оптимізації фармакотерапії ускладнень розсіяного склерозу у хворих на цю патологію, зокрема больового синдрому та порушень когнітивних функцій.

Отже, обрана тема експериментальних досліджень є важливою з огляду на фундаментальне та практичне значення результатів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та є фрагментом НДР: «Експериментально-теоретичне обґрунтування особливостей знеболювальної та нейропротекторної медикаментозної терапії в умовах модельованої патології» (№ держреєстрації 0104U006269), «Системна фармакологія неопіїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (№ держреєстрації 0114U000935).

Наукова новизна дослідження

Здобувачем, по суті, вперше проведені системні порівняльні дослідження антиноцицептивного потенціалу класичних ненаркотичних (парацетамол, диклофенак натрію, ібупрофен, лорноксикам, мелоксикам, целекоксиб, кеторолак) і ад'ювантних (карбамазепін, топірамат, вальпроат натрію, габапентин, прегабалін, амітриптилін, флуоксетин, пароксетин, тразодон) анальгетиків, а також нейропротекторної активності цитиколіну, альфа-ліпоевої кислоти, ніцерголіну, донепезилу і фіксованої комбінації «В»-вітамінного комплексу нейровітану за умов модельованої демієлінізуючої патології – експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ). Доведене ключове значення активності PGN-синтази головного та спинного мозку в механізмах

знеболюючої дії досліджуваних нестероїдних протизапальних засобів та вперше проведений кореляційний аналіз між рівнем зазначеного ферменту і антиноцицептивним потенціалом НПЗЗ. Теоретично обґрунтовані механізми нейропротекторної та ноотропної активності цитиколіну, альфа-ліпоевої кислоти, ніцерголіну, донепезилу і нейровітану та доцільність їх призначення для терапії та профілактики порушень когнітивних функцій, індукованих ЕАЕ. Вперше проведений системний поглиблений аналіз мітопротекторної активності в механізмах нейропротекції комбінації «метилпреднізолон + цитиколін» за умов експериментального алергічного енцефаломієліту та доведена доцільність їх сумісного застосування як на фізико-хімічному рівні, так і на рівні фармакокінетичних взаємодій.

Вважаю, що автором дійсно вперше встановлено, що застосування лікарських засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу здатне попереджувати летальні випадки, гальмувати розвиток неврологічних розладів або ж зменшувати кількість тварин з важким перебігом ЕАЕ. Показано, що найбільш оптимальним засобом нейропротекції при ЕАЕ за умов терапії метилпреднізолоном є цитиколін, який найбільш ефективно попереджає розвиток неврологічних порушень і статистично достовірно, в 3,3 - 4 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю зменшує тяжкість і тривалість перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту у тварин. Зазначено, що курсова нейропротективна терапія не забезпечує повного відновлення ультраструктурних змін мозку, проте збільшує щільність упаковки синаптичних везикул і сприяє стабілізації структури пресинаптичної та постсинаптичної мембран, активує компенсаторно-адаптаційні процеси в нейрональних і гліальних клітинах, а також стабілізує стан гематомікроциркуляторного русла.

Дисертантом експериментально підтверджено, що в комбінаціях «метилпреднізолон-мелоксикам», «метилпреднізолон-габапентин» і «метилпреднізолон-цитиколін» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі), так і на рівні фармакокінетичних взаємодій. З урахуванням відмінностей в періодах напіввиведення, а також

непрямому механізмі розвитку терапевтичного ефекту досліджених сполук з фармакокінетичної точки зору найбільш доцільною є комбінація метилпреднізолону з цитиколіном.

Автор експериментально обґрунтовує застосування комбінацій «метилпреднізолон-мелоксикам» і «метилпреднізолон-габапентин» за умов експериментального алергічного енцефаломієліту є ефективним та раціональним напрямком фармакотерапії больового синдрому, а призначення композиції «метилпреднізолон-цитиколін», що сприяє гальмуванню біодеградації сфінгомієліну і кардіоліпіну, відновлює активність глутатіонредуктази, стимулюючи синтез глутатіона і виявляючи антиапоптичний ефект, представляється перспективним напрямком нейропротективної терапії ЕАЕ.

Особливо слід зазначити, що вказані елементи новизни дисертаційної роботи підтверджуються такими видами інтелектуальної власності, як Патент України на корисну модель №111354, галузеве нововведення та інформаційні листи (вип. 2 та вип. 8, 2015 р.).

Практична цінність дослідження

Дисертантом проведено комплексне систематизоване експериментальне дослідження, суть якого полягає в поглибленні уявлень про фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості класичних і ад'ювантних болетамуючих засобів та засобів медикаментозного захисту мозку за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні базової гормонотерапії.

На підставі фармакологічних досліджень доведена висока ноотропна та нейропротективна активність фармацевтичної комбінації цитиколіну та метилпреднізолону. Експериментально обґрунтована доцільність комбінованої терапії больових синдромів з використанням неопіїдних анальгетиків, антидепресантів та антиконвульсантів із базовою фармакотерапією розсіяного склерозу з метою підвищення ефективності антиноцицептивної терапії у хворих на розсіяний склероз.

За результатами дисертаційної роботи оформлено інформаційні листи з проблеми «Фармакологія» (вип. 2, 2015 р.; вип.. 8, 2015р.), Патент України на корисну модель №111354.

Найбільш цікаві та актуальні результати проведеного дослідження впроваджено в науково-педагогічну діяльність кафедр фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Запорізького державного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет», Одеського національного медичного університету, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ЗО «Гродненський державний медичний університет» республіки Беларусь.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Як здобувач наукового ступеня доктора медичних наук, Олександр Олександрович Нефьодов в своїй роботі спирається на чіткі критерії щодо відтворення окремих патологічних моделей та використання надійних методичних підходів визначення відповідних механізмів патогенезу розсіяного склерозу з одного боку, а з другого – встановлення різних аспектів експериментальної фармакодинаміки широкого спектру лікарських препаратів, а також їх раціонального поєднання. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи наводяться на підставі вичерпного аналізу результатів поведінкових, біохімічних, фармакологічних, нейрохімічних та гістоморфологічних досліджень, що базуються на адекватних методах та достатній статистичній і математичній обробці отриманого цифрового матеріалу. Весь комплекс застосованих методичних прийомів повністю відповідає цілям та задачам досліджень, кількість яких достатня для отримання достовірних результатів.

Загальні відомості про роботу

Дисертація викладена українською мовою на 373 аркушах машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, узагальнення, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота проілюстрована 45 таблицями та 52 рисунками. Список використаної літератури містить 334 джерела, з яких 125 – латиницею.

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 дослідження. У вступі охарактеризовано наукову новизну дослідження та її науково-практичну цінність. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних, базових результатів дослідження.

Перший розділ роботи (*огляд літератури*) вміщує основні положення, що стосуються аналізу особливостей епідеміології, етіопатогенезу, клінічних форм, а також механізмів розвитку розсіяного склерозу та сучасних фармакотерапевтичних стратегій його лікування. Автором прискіпливо аналізуються загальні властивості лікарських засобів та механізми їхньої активності. Окремо можна виділити увагу дисертанта особливостям нейропротекції при розсіяному склерозі.

У зв'язку з недостатньою ефективністю протибольової та нейропротекторної терапії як заходу попередження ускладнень розсіяного склерозу дисертант аргументує нагальну необхідність оптимізації терапевтичних стратегій у лікуванні та профілактиці цього захворювання, які б сприяли підвищенню ефективності лікування у цих хворих, зокрема шляхом впровадження комбінованої терапії.

Другий розділ «*Матеріали та методи дослідження*» детально розкриває базові етапи експериментальної роботи: наводиться загальна логічно збудована блок-схема дослідження. Дисертант зрозуміло описує процес моделювання

експериментального алергічного енцефаломієліту, який може розглядатися як еквівалент розсіяного склерозу у лабораторних тварин. Вивчення впливу лікарських засобів на поведінкові реакції, прояви депресивності, когнітивні функції та дослідження їхнього аналгетичного потенціалу та нейропротекторних властивостей включало адекватні методичні прийоми аналізу молекулярних механізмів – вплив на внутрішньоклітинні процеси нейропластичності та виживання/загибелі нейронів, а саме – функціональну активність мітохондрій, вміст аденілових нуклеотидів та показники лактат-ацидозу. Крім цього використані методичні підходи, які дозволяли оцінити стан вуглеводно-енергетичного обміну (гліколіз, окислення в циклі Кребса), інтенсивність вільно-радикального окислення ліпідів в тканинах мозку, активність простагландинсинтази; провести морфологічні дослідження, тощо. Особливої уваги заслуговує проведена автором оцінка фармакокінетичної сумісності інгредієнтів комбінацій-лідерів.

Експерименти проведені на достатній кількості білих щурів, які утримувалися відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію ДЗ «ДМА МОЗ України».

В цілому, матеріали, які викладені дисертантом у другому розділі, характеризуються високим рівнем методичних підходів для виконання дисертаційної роботи. Загалом, дослідження проведено на достатній кількості експериментальних тварин, і всі маніпуляції були виконані у відповідності до законодавства України [Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. - № 27. – С. 230], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.]. Протоколи експериментальних досліджень та їх результати затверджені рішенням комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол №2 від 06.02.2017 р.).

1. Викладення власних результатів зроблено згідно загальної мети та поставлених завдань. Можна погодитися з дисертантом та його науковим консультантом щодо дизайну, а саме – послідовності викладення власного матеріалу. Так, спочатку (розділ 3) автором досліджувалися параметри антиноцицептивної активності неопіїдних анальгетиків у інтактних тварин та за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на тлі базової терапії метилпреднізолоном, які свідчили про зниження порогу больової чутливості у щурів з алергічним енцефаломієлітом та доцільність використання на фоні базової терапії цим засобом в якості болезаспокійливих засобів мелоксикаму, лорноксикаму та кеторолаку. Автором доведено, що за умов експериментального алергічного енцефаломієліту болезаспокійливі засоби не спроможні повністю усувати дефіцит рухової активності та відновлювати ослаблені патологією орієнтовно-дослідницькі навички у щурів в тесті «відкрите поле». При цьому за даних умов експерименту практично не змінюються показники емоційної активності. Найбільш виражений вплив анальгетиків щодо часткової нормалізації поведінкових реакцій, порушених індукцією ЕАЕ, спостерігався на фоні введення ібупрофену, лорноксикаму та кеторолаку. Також визначено, що комбіноване введення метилпреднізолону з антиноцицептивними засобами за умов модельованої патології не здатне повністю відновлювати м'язову силу, порушену індукцією ЕАЕ. Вказані особливості, ймовірно, пов'язані з тим, що анальгетичний та протизапальний ефекти досліджених нестероїдних протизапальних засобів (диклофенак натрію, целекоксиб, мелоксикам, лорноксикам та ібупрофен) цілком опосередкований зниженням активності PGH-синтази в головному та спинному мозку. При цьому максимальний потенціал виявляв мелоксикам. І це може вказувати на те, що больовий синдром за умов розсіяного склерозу може бути пов'язаний з зростанням синтезу прозапальних простагландинів у ЦНС. Цікавим є факт, що комбінація метилпреднізолону з найбільш ефективним у даному розділі дослідження - мелоксикамом не має взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетичних стадій. Однак, суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає

підвищений ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і біосинтезу циклооксигеназ (виразки шлунково-кишкового тракту), але синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози інгредієнтів, що входять до комбінації препаратів. Водночас, за результатами проведеного електронікроскопічного дослідження виявлена компенсаторна дія мелоксикаму на тлі лікування метилпреднізолоном експериментального алергічного енцефаломієліту.

В *розділі 4* приводяться результати вивчення фармакологічної активності засобів знеболюючої ад'ювантної терапії за умов експериментального алергічного енцефаломієліту. Здобувачем були виявлені та наведені в роботі статистично вірогідні результати, які вказують, що для корекції больового синдрому за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні базової фармакотерапії метилпреднізолоном доцільно рекомендувати антиконвульсанти, насамперед, габапентин та прегабалін. Цікавим є факт, що комбіноване введення метилпреднізолону з антиконвульсантами за умов модельованої патології не здатне повністю відновити м'язову силу. При цьому, застосування габапентину та прегабаліну статистично значимо збільшує м'язову силу у порівнянні з показниками групи метилпреднізолону.

Зважаючи на те, що однією з причин дисфункції нейронів є декомпенсація функціонування системи антиоксидантного захисту та розвиток оксидативного стресу, актуальними і цілком вірними були дослідження впливу комбінованого введення метилпреднізолону з антиконвульсантами алергічного енцефаломієліту. При чому автором встановлено, що комбіноване використання цих засобів в різному ступені сприяє зниженню рівня ліпопероксидації та посилює активність системи антиоксидантного захисту, а найбільш виразний вплив антиконвульсантів щодо відновлення значень показників стану вільнорадикального окислення, спостерігався на фоні введення габапентину та прегабаліну.

Особливої уваги заслуговують результати, які встановили, що застосування карбамазепіну, топірамату, натрію вальпроату, габапентину і прегабаліну за умов

експериментального ЕАЕ-індукованого невропатичного больового синдрому в різному ступені вираженості викликає відновлення порогів тактильної та больової чутливості, створюючи сприятливі умови для адекватного проведення імпульсу. Цілком ймовірно, що антиноцицептивні ефекти зазначених препаратів можуть бути обумовлені гальмуванням вивільнення збуджуючих амінокислот з пресинаптичних закінчень.

Згідно результатів електрономорфологічного дослідження дисертантом визначено, що експериментальна ад'ювантна знеболююча терапія габапентином на фоні базового лікування глюкокортикостероїдом метилпреднізолоном виявляє виразну позитивну дію цих речовин на стан мікросудин головного мозку при експериментальному алергічному енцефаломієліті.

На основі проведеного комп'ютерного моделювання сумісності встановлено, що спільне застосування метилпреднізолону і габапентину може призводити до зменшення терапевтичної дії останнього внаслідок підвищення порога судомної готовності мозку метилпреднізолоном, хоча у даній комбінації відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні, так і на рівні фармакокінетичних стадій.

При проведенні фармакологічного аналізу антиноцицептивного потенціалу антидепресантів за умов експериментального алергічного енцефаломієліту *(розділ 5)* встановлено, що, для корекції синдрому «біль-депресія» на фоні базової фармакотерапії метилпреднізолоном доцільно рекомендувати антидепресанти, насамперед, амітриптилін, флуоксетин та тразодон, які виявляють виражену знеболюючу активність за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. Водночас дисертантом визначено, що антидепресанти не здатні повністю усувати дефіцит рухової активності, але нормалізують дослідницьку діяльність у щурів в тесті «відкрите поле». При цьому за даних умов експерименту практично повністю відновлювалися показники емоційної активності. Причому встановлено, що найбільш виражений вплив антидепресантів щодо нормалізації поведінкових реакцій, порушених індукцією ЕАЕ, спостерігався на фоні введення тразодону та пароксетину. Крім цього застосування тразодону та пароксетину статистично значимо збільшувало м'язову

силу та знижувало виразність проявів депресивності у порівнянні з показниками групи метил преднізолону. Курсове застосування амітриптиліну і тразодону, але не пароксетину або флуоксетину за умов ЕАЕ також сприяло нормалізації тактильної і больової чутливості різного ступеню вираженості. А за здатністю послаблювати прояви невропатичного больового синдрому за умов експериментального алергічного енцефаломієліту дослідні препарати розмістилися наступним чином: амітриптилін > тразодон >> флуоксетин $\approx$ пароксетин. Вважається, що антиноцицептивні властивості антидепресантів більш виражені у препаратів, що впливають на як серотонінергічну, так і норадренергічну нейромедіаторні системи, що підтверджують результати даного дослідження.

У *розділі 6* дисертантом наведені дані щодо аналізу фармакологічної активності засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу за умов експериментального алергічного енцефаломієліту, які відображають порівняльну характеристику впливу ряду препаратів з церебропротективними властивостями на неврологічний статус, умовно-рефлекторну активність, поведінкові реакції щурів, процеси енергозабезпечення і функціональний стан мітохондрій нейронів кори головного мозку та гістоморфометричні показники його утворень при цьому патологічному стані. Автором визначено застосування нейропротекторних засобів здатне попереджувати летальні випадки, гальмувати розвиток неврологічних і когнітивних розладів, пригнічувати явища мітохондріальної дисфункції та енергеодефіциту нейронів та зменшувати кількість гризунів з важким перебігом ЕАЕа. При цьому, найбільш оптимальним засобом нейропротекції при ЕАЕ, який сприяє нормалізації морфо-функціонального стану нейронів, глії і синаптичного апарату в гіпокампі і корі великих півкуль, активації процесів адаптації у цих утвореннях і попередженню ушкодження нейроцитів та їх апоптозу за умов терапії метилпреднізолоном є цитиколін. Як зазначається автором, ефективність цитиколіну в даних умовах експерименту, ймовірно пояснюється здатністю

препарату забезпечувати збереження цитоплазматичних і мітохондріальних нейрональних мембран внаслідок ослаблення активності фосфоліпази A_2 , активації нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз і інгібування глутамат-індукованого апоптозу та пригнічення експресії і активності iNOS. В дослідженій комбінації «метилпреднізолон-цитиколін» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі), так і на рівні фармакокінетичних стадій.

Аналіз та узагальнення результатів (*розділ 7*) викладено у відповідності до послідовності завдань роботи та окремих розділів власних досліджень. Ознайомлення з цим розділом дало відчуття цілісності виконаної роботи, високого наукового рівня. Автор володіє знанням сучасної наукової літератури, вміло описує та аналізує отримані результати.

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.

Список використаних джерел складено згідно існуючих вимог, із чітким дотриманням діючих правил щодо бібліографічних посилань.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

Фактичні дані, а також теоретичні узагальнення повною мірою висвітлені в 30 статтях у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, в 1 монографії, в 2 інформаційних листах про нововведення в систему охорони здоров'я, в 1 авторському свідоцтві, в 1 патенті України на корисну модель, а також у 22 тезах у збірниках наукових праць науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів. Автореферат за змістом відповідає суті дисертаційної роботи, і в ньому відображено головні її положення.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі та авторефераті не виявлено. І дисертація, і автореферат написані логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту і технічного оформлення, хоч і не позбавлені деяких суперечностей не принципового характеру:

- В роботі зустрічаються поодинокі технічні помилки;
- В авторефераті в розділі «Методи досліджень», стор.7 не вказані всі референтні препарати, з якими проводилися порівняльні дослідження;
- В роботі є незначна кількість друкарських помилок;
- Відповідно до ДСТУ 3651.1-97, знак % пишеться окремо від цифри.

Під час офіційного захисту, на нашу думку, варто обговорити наступні питання:

1. Експериментальне моделювання розсіяного склерозу важке завдання. В першу чергу це пов'язано з поліпотентністю цього аутоімунного захворювання в тому числі патосубстратних продуктів. Чому в ваших гісто-морфологічних дослідженнях проведений аналіз стану тільки центральних структур нервової системи. Чи досліджували Ви стан периферичних проводників?
2. Безумовно, кореляційно-регресійний аналіз отриманих результатів при експериментальних дослідженнях дає багато нової інформації. Які суто практичні рекомендації в клінічній практиці Ви можете запропонувати, враховуючи результати проведеного кореляційно-регресійного аналізу показників нейропротективної дії, зокрема цитиколіну?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці

На основі результатів дослідження автора можна виділити основні напрямки їх практичного втілення. Експериментально обґрунтовано, особливості фармакодинамічної та фармакокінетичної взаємодії класичних і ад'ювантних болетамуючих засобів та засобів медикаментозного захисту мозку за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні базової гормонотерапії.

При чому, доведена висока ноотропна та нейропротективна активність фармацевтичної комбінації цитиколіну та метил преднізолону може бути рекомендована до запровадження у клінічних умовах. Також з метою підвищення ефективності антиноцицептивної терапії у хворих на розсіяний склероз обґрунтована доцільність комбінованої терапії больових синдромів з використанням неопіоїдних анальгетиків, антидепресантів та антиконвульсантів із базовою фармакотерапією розсіяного склерозу.

В цілому, отримані дані є посиланням для запровадження у клінічних умовах з метою підвищення якості терапії хворих на розсіяний склероз.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота О.О. Нефьодова є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона відповідає вимогам ДАК України за новизною отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, високим рівнем узагальнень і висновків, а також технічним оформленням роботи.

Висновок

Дисертаційна робота Олександра Олександровича Нефьодова за темою: "Фармакологічний аналіз нейропротекції за умов експериментального алергічного енцефаломієліту" є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою роботою, яка обґрунтовує доцільність використання церебропротекторів, як засобів фармакотерапії розсіяного склерозу.

Виявлені зауваження не мають принципового характеру та не зменшують цінність роботи.

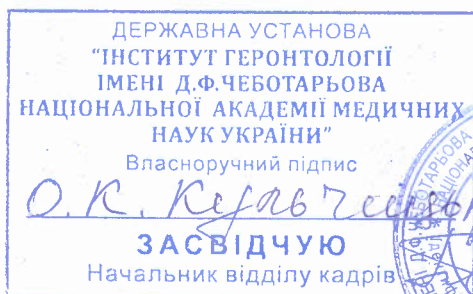
За змістом, актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає чинним вимогам, викладеним в п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового

присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 щодо докторських дисертацій, а її автор – Олександр Олександрович Нефьодов заслуговує присудження наукового ступеня доктора 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



В. М. Триходько