

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри фармакології Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, Волощук Наталії Іванівни  
на дисертацію **Нефьодова Олександра Олександровича** на тему:  
**«ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ЗА УМОВ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ»**, подану  
до спеціалізованої Вченої ради  
Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», на  
здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.03.05. - фармакологія

### Актуальність обраної теми

Нейродегенеративні захворювання головного мозку вже багато років займають вагомe місце серед причин інвалідності та смертності людей працездатного віку. Серед таких захворювань найбільш поширеним є розсіяний склероз, що вражає переважно людей молодого працездатного віку (16-45 років) та швидко приводить до інвалідизації. Світова статистика стверджує, що за останні два десятиліття спостерігається збільшення поширеності РС в окремих регіонах, підвищення кількості випадків та зміна його вікових меж як у світі, так і в Україні. За даними МОЗ України за останні роки відмічається явна тенденція до росту захворюваності на РС. Якщо станом на 2005 рік в Україні налічувалося 18 394 особи (48,4 на 100000 населення) з діагностованим РС, з них 1145 нових випадків (3 випадки на 100\*000 населення), то у 2013 р. в Україні зареєстровано серед дорослого населення 20 674 хворих на РС, що становить 55,3 на 100 тис. населення, із них вперше захворіли на РС 1196 мешканців, що становить 3,2 на 100 тис. населення.

В патогенезі РС виділяють розвиток імунологічних реакцій на периферії та в ЦНС; демієлінізація нервових закінчень, а також аксональну дегенерацію. Клінічні прояви захворювання включають різноманітну неврологічну симптоматику: зниження інтелекту, порушення поведінки, сповільненість

пізнавальних та емоційних функцій, зниження короточасної пам'яті, депресія, відчуття неспокою та інші.

Одним з маловивчених клінічних розділів розсіяного склерозу (РС) є проблема больового синдрому, який найчастіше розцінюється як нетипові прояви демієлінізуючого процесу при РС, яка набуває все більшої актуальності. Роботи останніх років свідчать про те, що не менше 2/3 пацієнтів із РС (від 50 до 80 %) в тій чи іншій мірі страждають від болю, при цьому не менше 40 % з них характеризують його як постійний. Характеризуючи больовий синдром при РС, слід відзначити, що за характером він може бути як соматогенним, так і нейрогенним, в тому числі і центрального походження. Хворі на РС при наявності больового синдрому більш інвалідизовані і соціально дезадаптовані, ніж хворі з аналогічним неврологічним дефектом, але без больового синдрому. Однією з найбільш актуальних проблем є діагностика чинників, що викликають та підтримують хронічний біль.

Традиційні методи лікування розсіяного склерозу налічують велику кількість лікарських засобів різних фармакологічних груп, в основному, імуносупресивної дії. Поява больового синдрому як правило потребує застосування анагетичних засобів, а для підтримання нормального психіко-неврологічного статусу цілком доцільними є нейропротективні препарати. Однак чітких науково-обґрунтованих та експериментально перевірених рекомендацій щодо раціональних комбінацій засобів цих фармакологічних груп на тлі базової гормональної фармакотерапії розсіяного склерозу наразі немає. Тому напрямок досліджень О.О. Нефьодова, присвячений вирішенню проблеми медикаментозного знеболення та нейропротекції при експериментальному моделюванні розсіяного склерозу, є актуальним та сучасним.

**2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

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). Дисертант є відповідальним виконавцем зазначеної теми.

### **3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.**

Для досягнення згаданої мети автор визначив 7 завдань, які послідовно та логічно дозволяють досягти цієї мети. Загальна кількість досліджень є цілком достатньою для основних наукових положень і висновків, на що вказує загальна кількість досліджень (518 білих статевозрілих нелінійних щурів масою 210-300 г). При проведенні експериментальних досліджень застосовані сучасні об'єктивні методи фармакологічні, фізіологічні, біохімічні, нейрохімічні, гістоморфологічні та статистичні, які адекватні поставленим завданням. Результати досліджень опрацьовані статистичними методами з використанням пакету програм STATISTICA 6.1. з використанням методів описової статистики, визначення достовірності міжгрупових відмінностей кореляційного аналізу, множинного порівняльного аналізу за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA та критерію Дункана. Для аналізу закономірностей зв'язку між окремими показниками проведений кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона, що забезпечило достовірність наукових положень роботи. Загальні висновки роботи цілком відповідають поставленим завданням, і повністю віддеркають основні результати, що отримав автор. Всі теоретичні узагальнення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і повністю

відображають закономірності, які були виявлені в ході проведення експериментів. Тому вважаю наукові положення та висновки дисертації обґрунтованими, узгодженими з метою та задачами дослідження.

#### **4. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів.**

Наукова новизна дисертаційної роботи О.О. Нефьодова полягає в тому, що автором вперше на експериментальній моделі алергічного енцефаломієліту проведено системне порівняння анталгічної дії широкого кола неопіоїдних анагетиків, ад'ювантних знеболюючих засобів та антидепресантів, визначено їх вплив на рівень простагландин-Н-синтази в головному та спинному мозку, а також досліджено кореляційні зв'язки між анагетичною активністю та ступенем впливу на цей показник за умов ЕАЕ. Вперше в порівняльному аспекті вивчено нейропротекторну активність цитиколіну, альфа-ліпоевої кислоти, ніцерголіну, донепезилу і фіксованої комбінації «В»-вітамінного комплексу нейровітану за умов модельованої демієлінізуючої патології.

Фармакологічний аналіз антиноцицептивної та нейропротективної активності комбінованого застосування класичних та ад'ювантних знеболюючих засобів і засобів медикаментозного захисту мозку з метилпреднізолоном як препаратом базової гормонотерапії за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу дозволив визначити ефективні та раціональні напрямки фармакотерапії больового синдрому шляхом застосування комбінацій «метилпреднізолон-мелоксикам» і «метилпреднізолон-габапентин», які сприяють збереженню достатнього антиноцицептивного потенціалу мелоксикаму та габапентину, а також встановити стратегічний напрямок нейропротективної терапії ЕАЕ завдяки композиції «метилпреднізолон-цитиколін», що сприяє гальмуванню біодеградації сфінгомієлану і карбіоліпіну, відновлює активність

глутатіонредуктази, стимулюючи синтез глутатіона і виявляючи антиапоптичний ефект.

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 фармакокінетичному рівні. Суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає підвищений ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і біосинтезу циклооксигеназ, однак синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози інгредієнтів, що входять до комбінації препаратів.

Наукова новизна підтверджена Патентом України на корисну модель №111354 та інформаційними листами (вип. 2 та вип. 8, 2015 р.).

### **5. Практичне значення одержаних результатів.**

Отримані в дисертаційному дослідженні дані сприяють більш цілісному та глибокому розумінню фармакодинамічних та фармакокінетичних особливостей класичних і ад'ювантних болетамуючих засобів та засобів медикаментозного захисту мозку за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні базової гормонотерапії.

Теоретично обґрунтовані та експериментально встановлені автором раціональні комбінації метилпреднізолону з мелоксикамом та габапентином доводять доцільність подальшої клінічної апробації цих композицій з метою покращення анталгічної терапії больового синдрому при РС, а комбінація метилпреднізолону з цитиколіном – як найбільш ефективний нейропротективний комплекс для медикаментозного захисту мозку в умовах демієлінізуючих захворювань.

Результати роботи впроваджено в навчальний і науковий процес на кафедрах фармакології та клінічної фармакології цілого ряду медичних вузів України, про що є відповідні акти впровадження.

## **6. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій і опублікованих працях та в авторефераті.**

За темою дисертації опубліковано 57 робіт, у тому числі 30 статей у фахових наукових виданнях, 1 монографія, 1 патент на корисну модель, 2 інформаційних листи, 1 авторське свідоцтво, 22 тези доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів. Результати, що отримав автор, в достатній мірі апробовані на наукових форумах Українського та міжнародного рівня.

## **7. Структура дисертації.**

Дисертацію та автореферат оформлено згідно основних вимог ДАК України щодо оформлення дисертацій та авторефератів дисертацій. Робота є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення наукової проблеми щодо підвищення ефективності терапевтичних стратегій больового синдрому за умов експериментального алергічного енцефаломієліту з акцентом на терапію нейродегенеративних порушень когнітивних функцій при розсіяному склерозі. Робота відповідає шифру спеціальності 14.03.05 – фармакологія. Зміст автореферату О.О. Нефьолова відповідає основним положенням та структурі дисертаційної роботи.

Представлена дисертація побудована в класичному стилі і містить усі необхідні розділи: анотацію, список друкованих праць, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, що включає 334 посилання (з них 209 із кирилицею, 125 - із латинською) та додатки. Робота викладена на 373 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 45 таблицями та 52 рисунками.

У вступі здобувач обґрунтовує актуальність проведеного дослідження, сформулював мету та завдання роботи, визначив об'єкт та предмет дослідження, аргументовано вказав методи досліджень, показав наукову

новизну та практичне значення отриманих результатів, зазначив свій особистий внесок, вказав рівень апробації результатів виконаного наукової праці.

**Перший розділ роботи** – огляд літератури *«Розсіяний склероз: особливості перебігу больового синдрому та стратегічні напрямки нейропротекції захворювання»* демонструє здатність дисертанта визначитися з головним напрямком досліджень. Він викладений на 37 сторінках, складається з 4-х підрозділів, в яких проаналізовано сучасні погляди на епідеміологію, етіопатогенез та клінічні форми розсіяного склерозу, особливості перебігу больового синдрому при розсіяному склерозі, викладена сучасна стратегія фармакотерапії розсіяного склерозу та особлива увага приділена опису особливостей нейропротекції при цій нейродегенеративній патології.

**В другому розділі описані матеріали та методи дослідження.** Розділ має обсяг 28 сторінок, в ньому детально описані об'єкт та предмети дослідження, дана характеристика експериментальних тварин, використаних лікарських засобів із обґрунтуванням їх дозування та режимів введення, надедено опис моделювання патологічного стану – експериментального енцефаломієліту. В окремій таблиці автор детально окреслив структуру експериментального дослідження, визначив групи тварин, параметри, що визначались та методи їх отримання.

Цінним є те, що класичні фармакологічні методи дослідження анальгезуючої та нейропротекторної дії у даній роботі продовжуються та підкріплюються дослідженнями на високому сучасному рівні з використанням біохімічних, морфометричних, електрономікроскопічних методів. Отримані результати представлені і підкріплені статистичним аналізом, на основі якого в роботі побудовано таблиці і рисунки-діаграми, які обґрунтовують описані в дисертаційній роботі положення і висновки.

Проведені дослідження відповідають етичним і морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України від 01.11.2000 р. Таким чином, дисертант застосував різноманітні методики, які можна характеризувати як сучасні, загальновизнані та такі, що є адекватними меті і завданням дисертаційного дослідження.

**3-й розділ власних досліджень** «Оцінка спектру фармакологічної активності неопіїдних анальгетиків за умов експериментального алергічного енцефаломієліту» викладений на 53 сторінках, має шість підрозділів, ілюстрований 23 рисунками та 9 таблицями. В ньому проведений порівняльний аналіз антиноцицептивної активності неопіїдних анальгетиків (диклофенаку натрію, ібупрофену, лорноксикаму, мелоксикаму, кеторолаку та целекоксибу та парацетамолу), їх впливу на орієнтовно-дослідницьку активність та м'язовий тонус тварин, а також дано оцінку рівня змін вмісту PGH-синтази в головному та спинному мозку за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу на фоні базової терапії метилпреднізолоном. Доведено, що в серед представників НПЗЗ максимальну терапевтичну ефективність виявляв мелоксикам, котрий характеризувався високим рівнем болетамуючої дії та статистично значимо знижував активність PGH-синтази в головному та спинному мозку у порівнянні з показниками групи ЕАЕ. Однак жодний з представників цієї групи анальгезуючих засобів не мав здатності нормалізувати порушений неврологічний та когнітивний статус тварин за визначених умов експерименту, хоча найбільші позитивні зміни було виявлено за застосування мелоксикаму. Біофармацевтичний аналіз взаємодії мелоксикаму та метилпреднізолону – компонентів фармакотерапії больового синдрому та демієлінізуючої патології показав відсутність можливих взаємодій як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетики. Оцінка ультраструктурних змін деяких утворень мозку на фоні введення неопіїдних анальгетиків за умов ЕАЕ виявила здатність мелоксикаму на тлі лікування метилпреднізолоном експериментального алергічного

енцефаломієліту позитивно впливати як на стан нейронів кори і гіпокампу головного мозку, так і на стан мікросудин головного мозку щурів в експериментальних умовах, до певної міри компенсувати зміни, які були викликані експериментальним патологічним станом.

**Розділ 5 «Фармакологічний аналіз антиноцицептивного потенціалу антидепресантів за умов експериментального алергічного енцефаломієліту»** викладений на 25 сторінках, містить 7 підрозділів і ілюстрований 7 таблицями та 8 рисунками.

Порівняльна характеристика знеболюючої активності антидепресантів у інтактних тварин та за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на тлі базової терапії метилпреднізолоном, яка була проведена дисертантом, виявила, 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. Дослідження впливу антидепресантів на поведінкові реакції щурів та зміни м'язової сили за умов експериментальної патології показало, що за умов ЕАЕ 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 відновлювались показники емоційної активності. Найбільш виражений вплив антидепресантів щодо нормалізації поведінкових реакцій та сили м'язових скорочень, порушених індукцією ЕАЕ, спостерігався на фоні введення тразодону та пароксетину. Вивчення антидепресивної активності дослідних комбінацій за умов ЕАЕ та здатності антидепресантів потенціювати медикаментозний сон за умов ЕАЕ на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном також підтвердили лідуючі позиції тразодону та пароксетину.

Аналіз впливу антидепресантів на нейрональну сенситизацію, алодинію та гіпералгію, індуковану експериментальним алергічним енцефалітом на тлі базової терапії метилпреднізолоном показав, що курсове застосування амітриптиліну і тразодону, проте не пароксетину або флуоксетину за умов ЕАЕ викликало нормалізацію тактильної і больової чутливості різного ступеню вираженості. Здатність послаблювати прояви невропатичного больового синдрому за умов експериментального алергічного енцефаломієліту зменшувалась в ряду амітриптилін > тразодон >> флуоксетин  $\approx$  пароксетин.

**Розділ 6 «Аналіз фармакологічної активності засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу за умов експериментального алергічного енцефаломієліту»** викладений на 48 сторінках, містить 7 підрозділів та ілюстрований 15 таблицями та 9 рисунками.

В ньому проведено дослідження впливу засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу, а саме - цитиколіну, нейровітану і  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, ніцерголіну та донепезилу на латентний період ЕАЕ, його тривалість та тяжкість неврологічних розладів. Отримані результати свідчать і про те, що застосування лікарських засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу здатне попереджувати летальні випадки, гальмувати розвиток неврологічних розладів або ж зменшувати кількість щурів з важким перебігом ЕАЕ. 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 порівняно з групою контролю зменшує тяжкість і тривалість перебігу експериментального еквіваленту розсіяного склерозу у тварин.

Оцінка впливу засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу на процеси навчання та когнітивні функції мозку за умов ЕАЕ показала, що модельований патологічний процес призводить до погіршення процесів навчання та консолідації енграм пам'яті. При цьому найкращі ноотропні властивості виявлені саме у цитиколіну. Вивчення механізмів такого впливу у

комбінації «метилпреднізолон + цитиколін» встановлено, що вони пов'язані із позитивними змінами процесів енергозабезпечення і функціонального стану мітохондрій нейронів кори головного мозку за умов ЕАЕ. Комбіноване сумісне введення метилпреднізолону і цитиколіну викликало достовірно значимий вплив на деякі показники дисфункції мітохондрій і енергетичного обміну головного мозку. Зокрема, введення вказаної комбінації призводило до достовірного зниження швидкості відкриття мітохондріальної пори на 66 % і підвищенню заряду внутрішньої мембрани мітохондрії на 69% з одночасним підвищенням вмісту АТФ, та ліквідацією лактат-ацидозу. При цьому вказана комбінація не впливає на активність малат-аспартаного шунта.

Аналіз впливу комбінації «метилпреднізолон + цитиколін» на ультраструктуру фронтальної області неокортекса та гіпокампа за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу показала, що експериментальний нейродегенеративний стан у щурів призводить до суттєвих ультраструктурних змін нейронального, гліального, а також синаптичного апарату в неокортексі та гіпокампі експериментальних тварин, які лежать в основі деструкції нейронів і подальшій ініціалізації процесів їх апоптозу. Автором доведено, що експериментальна нейропротективна терапія цитиколіном на фоні базової гормонотерапії у щурів з ЕАЕ 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 експериментального еквівалента демієлінізуючої патології ЦНС.

Результати комп'ютерного прогнозування можливості комбінованого використання метилпреднізолону та цитиколіну за умов ЕАЕ встановила відсутність можливих взаємодій як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетики.

**Розділ 7 присвячено аналізу та узагальненню отриманих результатів»** Має обсяг 31 сторінку. В ньому автор досить кваліфіковано підсумовує і аналізує результати власних і відомих досліджень. Дисертант не лише повторює найбільш суттєві результати досліджень, але і проводить кореляційний аналіз та виявляє зв'язки між специфічною фармакологічною активністю анальгезуючих засобів та їх впливом на простагландин-Н-синтазу головного та спинного мозку тварин, а також кореляційно-регресійний аналіз впливу різних ультраструктурних, біохімічних та неврологічних показників та на щільність нейронів. Так високий вплив (+0,8615) на щільність нейронів справляв потенціал мембрани мітохондрії. Менш вагомим фактором була щільність апоптичних і деструктивних клітин (+0,5770). Такий аналіз дав змогу визначити найбільш вагомі показники, які мають суттєвий вплив на результуючу величину.

Отримані результати автор вміло порівнював з даними інших дослідників, що і дало змогу зробити **Висновки**, з отриманих результатів, які відповідають поставленим завданням і повністю віддзеркалюють отримані результати досліджень, є достатньо конкретними і науково обґрунтованими та сформулювати практичні рекомендації.

Враховуючи все вищенаведене, можна зробити висновок, що робота О.О. Нефьодова є самостійною завершеною науковою працею.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації**

В процесі ознайомлення з дисертацією виникло ряд **зауважень**, на які слід звернути увагу:

- При викладенні тексту зустрічаються деякі технічні помилки, русизми, надалі вирази, напр. с. 161 «За результатами проведеного дослідження виявлена компенсаторна дія мелоксікаму на тлі лікування

метилпреднізолоном експериментального алергійного енцефаломієліту як на стан нейронів кори і гіпокампу головного мозку, так і на стан мікросудин».

- Декілька разів в тексті повторюється вислів: «Також від спільного застосування метилпреднізолону з цитиколіном слід очікувати посилення його стимулюючої дії». Незрозуміло, про що йдеться.

- Зустрічаються як міжнародні назви лікарських препаратів, так і їх торгові назви (с. 241 солю-медрол, с. 286 триттіко)

- На с. 283 автор вказує «в терапії ноцицептивних больових синдромів активно застосовують нестероїдні протизапальні препарати, з метою зменшення побічних ефектів яких (ульцерогенна дія, підвищення рівня глікемії тощо)», тоді як у НПЗЗ впливу на рівень глюкози немає.

- С. 133-134 та с. 190 автор робить проміжний висновок, що «в комбінаціях «метилпреднізолон-мелоксикам» та «метилпреднізолон-габапентин» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетичних стадій». Що за стадії автор має на увазі, та яка підстава для таких висновків невідомо.

- Структурна формула, функціональні групи та протолітичні форми метилпреднізолону повторюється в 4, 5 та 6 розділах (табл. 3.8, с. 130, табл. 4.8, с. 184-185, табл. 6.11. стор. 263)

- Стор. 200-201. Автор описує 6 груп тварин, які були використані в дослідженні, тоді як в таблиці та діаграмі 5.1., а також 5.2. їх лише 5. Незрозуміло, чому немає даних змін ПБЧ на тлі метилпреднізолону (група II)?

- В тексті автореферату та дисертації не вказано, яким чином тваринам вводили глюкокортикоїд, і лише на с. 227 автор пише: «Встановлено, що введення метилпреднізолону (3,4 мг/кг у вену крапельно протягом тижня)». Ця фраза потребує пояснень.

- Стор. 268. Таблиця 6.15, де автор наводить параметри фармакокінетики метилпреднізолону та цитиколіну. Зустрічаються граматичні помилки, русизми. Незрозуміло, ці дані є результатом досліджень автора, чи вони запозичені з літератури. Якщо так, то де посилання?

- Вплив на систему глутатіону автором згадується багато разів в розділі 6 і навіть в анотації до роботи, однак жодних досліджень вмісту цієї молекули Ви не проводили.

Зазначені зауваження не є принциповими і суттєво не впливають на науково-практичну цінність роботи, яка в цілому заслуговує позитивної оцінки.

В плані дискусії хотілось би почути думку дисертанта з приводу наступних **питань**:

1. Протягом всього тексту дисертації автор використовує термін «нейропротективно-антиоксидантний комплекс». Що означає це термін, ким він запроваджений?
2. Чому не досліджували знеболюючу дію цитиколіну за умов вивчаємої патології? Можливо, такі дані вже є?
3. Чим зумовлений вибір антидепресантів для проведення дослідження (амітриптилін, флуоксетин, тразодон, пароксетин)?
4. В клінічних протоколах лікування розсіяного склерозу із засобів, які Ви вивчали, включено лише метилпреднізолон, альфа-ліпоєва кислота, а все решта описано дуже загальним терміном «симптоматична терапія», «метаболічна, судинна терапія». Як Ви вбачаєте впровадження Ваших результатів в клінічну практику?

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Нефьодова О.О. *«Фармакологічний аналіз нейропротекції за умов експериментального алергічного енцефаломієліту»*, подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню конкретної наукової проблеми - обґрунтуванню шляхів оптимізації терапевтичних стратегій больового синдрому за умов

експериментального алергічного енцефаломієліту з акцентом на терапію нейродегенеративних порушень когнітивних функцій при розсіяному склерозі шляхом проведення порівняльного системного аналізу нейротропної активності класичних та ад'ювантних анальгетиків і засобів медикаментозного захисту мозку. За методичним рівнем виконання, за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним і практичним значенням, достатністю й повнотою опублікування матеріалу, апробацією на наукових форумах різного рівня відповідає встановленим вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., та № 657 від 27.07.2016 р.), що висуваються до дисертаційних робіт, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Завідувач кафедри фармакології

Вінницького національного

медичного університету імені М. І. Пирогова

доктор медичних наук, професор

Н.І. Волощук

27.10.2017 р.

