

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Московко Генадія Сергійовича** на дисертаційну роботу **Карімуліна Руслана Фанісовича** на тему: **«Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)»**, подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.109, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 28 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Актуальність обраної теми.

Інсульт є провідною причиною довготривалої непрацездатності, інвалідності та другою причиною смертності на планеті. Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності на цереброваскулярні хвороби та смертності від інсультів, що в 2, а в порівнянні з окремими країнами в 4 рази, перевищує європейські показники. Щороку в Україні стається біля 130000 інсультів, третина з яких у людей працездатного віку. До 20 % хворих помирають протягом першого місяця, а ще 10-20 % – протягом року від початку захворювання. Близько 70 % людей, що пережили інсульт, мають постійний неврологічний дефіцит і лише 10 % хворих після інсульту повертаються до повноцінного життя.

Успіхи в лікуванні інсульту на сьогодні залежать від менеджменту пацієнта. Нажаль, нервові клітини не можуть довго перебувати в режимі ішемії і швидко гинуть. Клітини, що опинились в зоні збідненої циркуляції, так званої «пенумбри» або «ішемічної напівтіні», зберігають здатність до

відновлення протягом 6-9 годин та зумовлюють можливість покращення втрачених функцій. Дозволені методи відновлення циркуляції, такі як внутрішньовенний тромболізис та тромбекстракція повинні бути виконані впродовж цього періоду, щоб досягнути максимум ефективності. Однак в більшості випадків використання цих методів є неможливим за рахунок пізньої доставки пацієнта в спеціалізований медичний заклад, відсутність технічної можливості проведення таких процедур, а також в наслідок наявності протипоказів до їх проведення. Це створює умови, що тільки до 10% пацієнтів з ішемічним інсультом отримують процедури, що можуть вчасно відновити кровотік.

Перед сучасною медичною наукою стоїть важливе питання винайдення ефективного та безпечного методу, який дозволить збільшити витривалість нейронів в умовах патологічних процесів, що відбуваються під час гострої фази ішемічного інсульту.

Препарати, що віднесені до групи так званих нейропротекторів, за результатами клінічних досліджень часто демонструють незначний ефект, що не дозволяє включати їх в стандарти лікування церебровоаскулярних захворювань. Спроба комбінувати препарати, що мають нейропротекторні властивості, може підвищити ефективність їх застосування, покращити ступінь відновлення неврологічного дефіциту та зменшити показник летальності при ішемічному інсульті.

Тому дисертаційна робота Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)» є актуальною та своєчасною, оскільки спрямована на вирішення завдання покращення лікування ішемічного інсульту в гострий період.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація має вигляд завершеного наукового дослідження, яке присвячене вивченню ефективності та доцільності застосування різних комбінацій нейропротекторів у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом (ГПМКІ). Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Статистичний аналіз проведений на достатньому рівні з використанням багатофакторної статистики, який відповідає сучасним науковим підходам, що разом з достатньою кількістю спостережень (90 хворих) дозволило отримати переконливі та достовірні результати. Методи дослідження використані в науковій роботі дозволили отримати унікальні дані щодо зміни біохімічних параметрів сироватки крові та нейрокогнітивного статусу хворих на ішемічний інсульт. Результати та висновки наукової роботи є логічними та чітко відповідають її завданням та меті.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, в тому числі 4 статті, з яких 2 надруковано у спеціалізованих фахових виданнях України та 2 надруковані у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз, 6 тез з'їздів, конгресів та конференцій (з яких 1 на міжнародному рівні), та одна усна доповідь на конференції.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

В роботі вперше проведена порівняльна оцінка ефективності дії різних за складом нейропротекторних комплексів з найбільш вивченими нейропротекторами в експерименті та клінічній практиці в гострий період

ГПМКІ. Вперше клініко-експериментально підтверджено доцільність використання нейропротекторних комплексів з поліфункціональними властивостями у складі стандартної терапії при інтенсивній терапії ГПМКІ. Експериментально визначено та клінічно уточнено наявність терапевтичного ефекту при лікувальному введенні нейропротекторних комплексів додатково до традиційної терапії при гострому ішемічному інсульті. Патогенетично обґрунтовано ефективність включення в склад стандартної терапії нейропротекторного комплексу церебралізін + цитиколін в гострий період ГПМКІ.

В роботі вперше на основі вивчення результатів комплексної нейропротекторної підтримки в складі інтенсивної терапії гострого періоду ГПМКІ доповнені наукові дані про можливість та доцільність використання нейропротекторних комплексів додатково до стандартних схем лікування ГПМКІ.

Вперше проведений порівняльний аналіз та вивчені переваги та недоліки різних схем нейропротекторних комплексів при ГПМК за ішемічним типом в експерименті та клініці. Доповнено наукові дані про патогенетичні механізми впливу диференційованих схем терапії при використанні різних за складом нейропротекторних комплексів на перебіг гострої церебральної ішемії в експерименті та пацієнтів з ГПМКІ.

Клінічний та експериментальний аналіз неврологічного дефіциту та когнітивних порушень дозволив автору визначити найбільш ефективну схему нейропротекторної підтримки у вигляді комбінації різних за механізмом дії нейропротекторів, які здатні найефективніше коригувати зміни, що виникають при гострій церебральній ішемії.

Вперше експериментально доведено, що інтенсивна терапія ГПМКІ нейропротекторними комплексами: церебралізін + мексидол; церебралізін + цитіколін; церебралізін + едаравон; церебралізін + холін альфосцерат

розпочата в межах «терапевтичного вікна», вірогідно сприяє зменшенню некрозу та апоптозу в головному мозку за даними лабораторних методів дослідження, що в подальшому може зменшити летальність та неврологічний дефіцит. Уточнено основні варіанти найоптимальніших схем нейропротекторних комплексів при ГПМКІ на основі аналізу переваг та недоліків цих схем в клінічній практиці.

Доповнені наукові дані, що захисні механізми нейропротекторних комплексів в складі стандартної терапії гострого періоду ГПМК за ішемічним типом пов'язані з вірогідним механізмом усунення ендотеліальної дисфункції, корекцією антиоксидантно-оксидантної системи, зменшенням нейродеструкції, зменшенням апоптозу та протизапальною дією.

Дані результати опубліковані у вітчизняних та зарубіжних наукових виданнях та висвітлені на міжнародних конгресах та конференціях.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність результатів ґрунтується на достатній вибірці з 90 осіб. Основні методи дослідження, які використовував автор, є загальноприйнятими та апробованими в практичній діяльності та наукових дослідженнях.

Статистична обробка результатів дисертаційної роботи з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів проводилась за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft „Statistica” v. 6.0. Дані дисертаційного дослідження були представлені: а) кількісні величини - у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентилі) і б) відносні величини (відображали частоту ознаки у вибірці) у вигляді

відсотків (%). Зрівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію χ^2 (критерій згоди хі-квадрат), кількісних величин незалежних вибірок - за медіанним критерієм (Multiple comparisons of mean ranks for all groups) та критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test), і кількісних величин зв'язаних вибірок (вибірки до і після лікування) – за критерієм Вілкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена.

Тому отримані результати дисертаційної роботи не викликають сумніву щодо валідності та співставлення з отриманими висновками.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

У ході виконання наукової роботи було досягнуто усіх поставлених завдань. Цьому передували огляд сучасної літератури за темою роботи, розробка дизайну дослідження, оволодіння методиками, що включали моделювання ішемічного інсульту, клініко-неврологічне оцінювання, в тому числі з використанням різноманітних шкал, статистичний аналіз, що дозволило в повній мірі розкрити усі поставлені наукові завдання. Результати досліджень проілюстровані рисунками та таблицями, що доповнюють текст та демонструють основні результати роботи. Це дає підстави стверджувати, що дисертант володіє усіма необхідними навичками та методологією для повноцінного проведення наукового дослідження, аналізу та інтерпретації отриманих даних. На основі цього дисертантом самостійно написані усі розділи дисертації, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформовані висновки та рекомендації, які були вдосконалені з допомогою наукового керівника.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Проведена наукова робота дозволила удосконалити знання щодо ефективності застосування нейропротекторної терапії в гострому періоді хворих з ГПМК за ішемічним типом, що дозволить розширити схеми лікування хворих на дану патологію. Проаналізована доцільність застосування різних схем комбінації нейропротекторів при ГПМКІ, визначено найбільш ефективна комбінація нейропротекторів, що є доцільною для застосування при даній нозології.

Результати роботи доповнили та оновили існуючі теоретичні знання про перебіг церебральної ішемії при лікуванні стандартними схемами терапії з додаванням нейропротекторних комплексів різних за якісним складом. Отримані результати експериментальної частини роботи чітко обґрунтовують та підтверджують можливість використання комплексів нейропротекторів в клінічній практиці.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до використання у спеціалізованих інсультних центрах, відділеннях інтенсивної терапії, а також у навчально-методичній та науковій роботі кафедр анестезіології та неврології. А також створюють передумову для подальших досліджень ефективності комбінацій різних нейропротекторних препаратів.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки матеріалів дисертації програмою «UNICHECK by Tunitin», не було виявлено ознак академічного плагіату,

самоплагіату, фабрикування, фальсифікації або інших порушень академічної доброчесності. Наукові досягнення, що висвітлені у дисертації Карімуліна Р.Ф. є власним напрацюванням здобувача, всі інші цитовані наукові результати супроводжуються посиланнями на авторів та оригінальні джерела.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: **Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)**», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, в якій наведені нові дані та представлено вирішення актуального завдання сучасної інтенсивної терапії, що базується на визначенні доцільності застосування комбінацій нейропротекторів при ГПМК за ішемічним типом в гострому періоді лікування даної патології шляхом експериментального та клінічного аналізу ефективності дії різних комбінацій нейропротекторних комплексів у складі стандартних схем лікування ГПМКІ.

За змістом, актуальністю, науковою новизною та важливістю отриманих результатів, дисертація повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44; за оформленням дисертація повністю відповідає наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації, а сам дисертант Карімулін

Руслан Фанісович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

к. мед. н., доцент ЗВО
завідувач кафедри неврології та
нейрохірургії факультету післядипломної
освіти кафедри
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Геннадій МОСКОВКО