

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, член-кореспондента НАМН України,**

**доктора медичних наук, професора**

**ЧЕРНІЯ Володимира Ілліча**

**на дисертацію аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.109, що створена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 р. 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. Ступінь актуальності обраної теми.** Актуальність проблеми мозкового інсульту не викликає сумнівів. За даними ВООЗ мозковий інсульт посідає III місце серед чинників смерті у світі в розвинутих країнах та є основним чинником інвалідизації населення. Експерти ВООЗ до 2030 очікують 23 млн інсультів, із них 7,8 млн – із летальними наслідками. Щороку від 100 до 110 тис. мешканців України вперше переносять мозковий інсульт і цей показник перевищує аналогічний у Європейських країнах. Смертність від інсультів в Україні також перевищує європейські показники.

Мозковий інсульт - це захворювання, яке відноситься до невідкладних станів. Сучасні підходи лікування інсульту передбачають максимально швидку госпіталізацію хворих, ранню диференційну діагностику ішемічного, геморагічного інсульту і САК і цілеспрямовану патогенетично обґрунтовану інтенсивну терапію. У найбільшій мірі успіх лікування мозкового інсульту визначається фактором часу. Ефективність терапевтичних заходів залежить не тільки від своєчасності їх початку, але і від спадкоємності і послідовності терапії в різні періоди захворювання. Концепція «час - мозок» і поняття «терапевтичне вікно» означають, що допомога при інсульті повинна бути екстреною з мінімізацією затримок при транспортуванні. Прислів'я "час - це мозок" ("time is brain") є ключовим принципом, на якому лежать успішні нейропротективні стратегії.

Концепція гетерогенності інсультів має практичне значення: раціональне лікування інсульту можливо лише на основі визначення його патогенетичних підтипів. Алгоритм діагностики, лікування і профілактики індивідуальний, ефективна профілактика інсультів ґрунтується на точному знанні їх патогенезу. Діагноз ішемічного інсульту виставляється на підставі швидкого розвитку нейроваскулярного синдрому, наявності факторів ризику інсульту і відсутності даних за можливість іншого захворювання. Для підтвердження діагнозу використовуються методи КТ або МРТ. В Японії для нейровізуалізації застосовується метод позитронно-емісійної томографії. 80% пацієнтів з інсультом, кандидати на реваскуляризацію, повинні пройти КТ або МРТ протягом 25 хв з моменту госпіталізації. Перфузійна комп'ютерна томографія, яка є стандартом в Європі та Північній Америці для діагностики інсульту. У пацієнтів, яким протипоказаний внутрішньовенний тромболізис,

альтернативою є внутрішньоартеріальне введення rtPa і ендovasкулярні втручання - механічне видалення тромбу для досягнення реканалізації.

На теперішній час жодні засоби з потенційними властивостями нейропротектора (здатністю зменшувати пошкодження або стимулювати відновлення мозку) не мають доведеної ефективності (поліпшення клінічно значущих результатів лікування ішемічного інсульту) і не можуть бути рекомендовані для клінічного використання поза межами наукових досліджень (рівень обґрунтованості А). Досліджено більше 1000 препаратів, проведено понад 100 клінічних досліджень, проте немає даних, які б свідчили про ефективність нейропротекторів. Названа причина - неможливість адаптації методів доказової медицини до мультифакторних захворювань. Не знайдено препарату для мононейропротекції, дослідники схиляються до полінейропротекції - застосування декількох препаратів, кожен з яких впливає на конкретну патологічну ланку. Складність ішемічного каскаду робить малоімовірною результативність будь-якого засобу, який діє тільки на одну з його ланок. Продовжується пошук потенційних нейропротекторів. Нейропротекція в еру реперфузійної терапії розглядає комбіноване лікування: поєднання тромболізису, тромбектомії із застосуванням нейропротекції. Дисертація Карімуліна Руслана Фанісовича присвячена вирішенню цієї складної та важливої проблеми.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт, що виконувалась у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України: «Діагностика, профілактика та лікування порушень когнітивних функцій у пацієнтів різних вікових

груп» (Державний реєстраційний номер 0121U110640), виконуючи яку, здобувач був відповідальним співвиконавцем.

Дисертаційна робота здобувача виконана на високому науковому та методичному рівні. Вибір теми дисертації обґрунтований аналізом сучасних наукових публікацій вітчизняних та зарубіжних авторів. Тема та виконані завдання дисертаційної роботи є актуальними для медицини, важливими у теоретичному та практичному плані. Методи клінічних, біохімічних, експериментальних, лабораторних та інструментальних досліджень, застосовані у процесі виконання дисертації, є сучасними, загальноновизнаними та інформативними.

Висновки дисертації відповідають її завданням та є підсумком виконаної наукової роботи.

Наукові публікації здобувача за темою дисертації пройшли всі необхідні етапи експертних оцінок, відповідають сучасним вимогам щодо публікації наукових праць у фахових виданнях та опубліковані у фахових журналах України, закордонних журналах та у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій. Отже, дисертаційна робота Карімуліна Руслана Фанісовича загалом виконана на високому науковому та методичному рівні, що відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

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

В роботі вперше клініко-експериментально підтверджено доцільність використання нейропротекторних комплексів з поліфункціональними властивостями у складі традиційної терапії при інтенсивній терапії ішемічного мозкового інсульту (ІМІ). 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 традиційної терапії нейропротекторного комплексу церебролізін+цитіколін в гострий період порушення мозкового кровотоку (ГПМК) за ішемічним типом.

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 у пацієнтів з ІМІ.

Вперше експериментально доведено, що інтенсивна терапія гострого ІМІ нейропротекторними комплексами: церебролізін + мексидол; церебролізін + цитіколін; церебролізін + едаравон; церебролізін + холін альфосцерат розпочата в межах «терапевтичного вікна» при ІМІ, сприяє зменшенню некрозу та апоптозу при ГПМК, що в подальшому зменшує летальність та неврологічний дефіцит.

За темою дисертації опубліковано 10 праць, з них 4 статті у фахових наукових виданнях (дві з них включено до міжнародної наукометричної бази Scopus) та 6 тез доповідей у матеріалах з'їздів і конференцій.

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

Результати дисертаційного дослідження отримано на кількісно достатньому матеріалі спостережень, на максимально однорідних вибірках груп обстежених пацієнтів з використанням загальновизнаних та апробованих іншими дослідниками методів дослідження,

необхідних для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження. Експериментальна модель ГПМК за ішемічним типом була виконана на 440 нелінійних щурах-самцях, з дотриманням всіх необхідних вимог та правил гуманного відношення до експериментальних тварин, які були затверджені комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 14 від 26 грудня 2016 року).

Отримані результати дисертаційної роботи піддано ретельній статистичній обробці з використанням ліцензованого програмного забезпечення, узагальнені та проаналізовані з використанням даних попередніх вітчизняних та закордонних досліджень. Основні положення та висновки дисертації відповідають отриманим результатам, є чіткими та обґрунтованими.

Отримані результати і основні положення дисертації викладені та обговорені у відкритих наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій.

Таким чином, наукова обґрунтованість отриманих результатів, основних положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликають сумніву.

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

Вважаю, що дисертантом вирішена поставлена мета дисертаційного дослідження та виконані завдання, поставлені у дисертаційній роботі. Здобувач показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності – ґрунтовно провів інформаційно-патентний пошук та оволодів сучасними науковими відомостями за напрямком досліджень, що дозволило підтвердити актуальність обраної теми дисертації, чітко визначити її мету і завдання та обрати необхідні для її виконання методи дослідження. Досконало виконана

статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення та формулювання основних положень та висновків дисертації.

## **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Визначено найбільш ефективні комбінації нейропротекторних комплексів (НПК) в умовах гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом в гострий період інсульту на 440 нелінійних щурах-самцях. З метою визначення в експериментальних умовах найбільш ефективних комбінацій за показником виживаності тварин з модельним ГПМК за ішемічним типом (білатеральна перев'язка обох загальних сонних артерій до місця їх біфуркації) проведено скринінгове дослідження терапевтичної дії різних комбінацій нейропротекторів. Експериментально доведено, що інтенсивна терапія гострого ІМІ нейропротекторними комплексами: церебролізін + мексидол; церебролізін + цитіколін; церебролізін + едаравон; церебролізін + холін альфосцерат розпочата в межах «терапевтичного вікна» при ІМІ, сприяє зменшенню некрозу та апоптозу в ГМ, що в подальшому зменшує летальність та неврологічний дефіцит. Уточнено основні варіанти найоптимальніших схем (церебролізін + мексидол та церебролізін + цитіколін) нейропротекторних комплексів при ІМІ на основі аналізу переваг та недоліків цих схем.

Проведена наукова робота дозволила удосконалити існуючі традиційні схеми лікування в складі інтенсивної терапії хворих з ГПМК за ішемічним типом, що дозволило зменшити неврологічний дефіцит у хворих з даною нозологією. Отримані дані щодо терапевтичного застосування нейропротекторних комплексів, а саме: церебролізін + мексидол; церебролізін + цитіколін; церебролізін + едаравон; церебролізін + холін альфосцерат у складі традиційних схем лікування

гострого періоду ІМІ, дають можливість удосконалити та оптимізувати інтенсивну терапію хворих з даною патологією.

Отримані результати щодо ефективності впливу різних нейропротекторних комплексів у складі традиційної терапії на перебіг ІМІ є теоретично обґрунтованими, експериментально доведеними та клінічно підтвердженими, що доводить доцільність використання нейропротекторів з різними патогенетичними механізмами дії у вигляді доведених комбінацій у складі інтенсивної терапії гострого періоду ІМІ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувальний процес: КП «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «3-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради, КНМ «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. І.О. Ющенко Вінницької обласної ради», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертація викладена на 198 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 13 рисунками, 40 таблицями і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. На початку дисертації наведений **“Перелік умовних скорочень”**, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень. В дисертації



обґрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, її наукова новизна та практичне значення.

У **«Вступі»** дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні завдання дослідження, представлена характеристика об'єкту та предмету дослідження.

**Огляд літератури** побудований на аналізі істотної кількості сучасних джерел інформації (294 джерела, в тому числі 67 – кирилицею, 227 – латиницею) і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре володіння методами аналізу та синтезу наукової інформації, яка присвячена вивченню ефективності застосування церебропротекторів у хворих на ішемічні інсульти.

В розділі **«Матеріали та методи дослідження»** описано експериментальну та клінічну частину дослідження, перераховані та детально описані всі методики, що були використані в проведенні дослідження, а також подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Розділ написаний на 15 сторінках, складається з двох частин та включає 2 рисунка та 1 таблицю.

Основні результати проведеної дисертантом роботи знайшли своє відображення у 3, 4 та 5 розділах дисертації. Саме в них Р. Ф. Карімулін демонструє 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 (НПК) у складі традиційних схем лікування ІМІ.

**Розділ 3 «Дослідження церебропротекторної активності різних комбінацій нейропротекторів за експериментального**

**гострого порушення мозкового кровообігу»** складається з 3-х підрозділів і викладений на 18-ти сторінках тексту. В даному розділі дисертаційного дослідження автор спершу детально описує проведення скринінгового дослідження 10-ти досліджувальних НПК за показником летальності у тварин. Після проведення скринінгового дослідження дисертантом були відібрані комбінації нейропротекторів, які мали найбільш позитивний вплив на показник виживаності тварин з подальшим поглибленим дослідженням церебропротекторної активності обраних комбінацій нейропротекторів на моделі ішемічного інсульту за показниками неврологічного дефіциту, моторної й орієнтовно-дослідницької активності, когнітивних функцій, нейроцитолізу та нейрогліопроліферації.

Розділ 3 закінчується загальним висновком, що проведене дослідження церебропротекторних властивостей чотирьох різних комбінацій нейропротекторів на експериментальній моделі ішемічного враження головного мозку за показниками летальності, неврологічного дефіциту, локомоторної та орієнтувально-дослідницької активності, динамікою сироваткових рівнів біохімічних маркерів нейродеструкції та нейрогліопроліферації (NSE та білка S100) дозволило виявити найбільш дієві комбінації і розташувати їх в порядку зменшення ефективності наступним чином: НПК №2  $\geq$  НПК №1 > НПК №4  $\geq$  НПК №3.

**В розділі 4 «Нейрокогнітивний статус у хворих на ішемічні інсульти та за умов фармакокорекції»** (22 сторінки, 2 підрозділи)

В цьому розділі дисертаційного дослідження автор демонструє вплив комбінацій нейропротекторів НПК №1 (церебролізин + нейротропин), НПК №2 (церебролізин + цитиколін), які показали найвищу церебропротекторну активність в експерименті, на наступні

параметри нейрокогнітивного статусу: 1) неврологічний дефіцит оцінювався за шкалою NIHSS; 2) порушення свідомості визначали за шкалами ком Глазго та FOUR; 3) когнітивні порушення оцінювали за шкалами MMSE та MoCA. В розділі наведені результати оцінки нейрокогнітивного статусу в динаміці: 1) до початку лікування; 2) через 3 доби лікування – станом на 4 добу; 3) через 6 діб лікування – станом на 7 добу.

**В розділі 5 «Вплив різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні параметри сироватки крові у хворих на ішемічні інсульти»** (викладений на 28 сторінках, 18 таблицях, та 3 підрозділах) дисертантом було проведено аналіз ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні параметри сироватки крові (рівень NSE, вміст білка S100, оксидативного стресу (активності НАДФН-оксидази, супероксиддисмутази СОД, рівні малонового діальдегіду МДА та карбонільних груп протеїнів КГП), ендотеліальної дисфункції (рівень ендотеліну-1), запалення (вміст ІЛ-6) та апоптозу (рівень каспази-8) у хворих на ішемічний інсульт середнього та важкого ступення в динаміці 1) до початку лікування; 2) через 3 доби лікування – станом на 4 добу; 3) через 6 діб лікування – станом на 7 добу.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** дисертант проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених ним досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у **8 висновках та 6 практичних рекомендаціях.**

**Список використаних джерел** оформлено згідно з вимогами до оформлення дисертації Міністерства освіти і науки України з використанням APA style (American Psychological Association).

Завершено рукопис **додатками**, які містять перелік наукових публікацій автора за темою дисертації, скан копії актів впровадження результатів дисертаційної роботи в практичну діяльність медичних закладів.

Таким чином, аналіз дисертації загалом та її окремих розділів свідчить про те, що представлена на відгук дисертаційна робота Карімуліна Руслана є завершеним оригінальним дослідженням, яке за своєю структурою та змістом повністю відповідає вимогам МОН України щодо оформлення дисертаційних робіт

#### **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Проведена наукова робота дозволила удосконалити існуючі традиційні схеми лікування в складі інтенсивної терапії хворих з ГПМК за ішемічним типом, що дозволило зменшити неврологічний дефіцит у хворих з даною нозологією.

Результати роботи доповнили та оновили існуючі теоретичні знання про перебіг церебральної ішемії при лікуванні традиційними схемами терапії з додаванням нейропротекторних комплексів різних за якісним складом.

Отримані результати щодо ефективності впливу різних НПК у складі традиційної терапії на перебіг ІМІ є теоретично обґрунтованими, експериментально доведеними та клінічно підтвердженими, що доводить доцільність використання нейропротекторів з різними патогенетичними механізмами дії у вигляді доведених комбінацій у складі інтенсивної терапії гострого періоду ІМІ.

## **9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача..**

Варто зазначити, що дисертаційна робота написана грамотною українською мовою з незначними поодинокими орфографічними та стилістичними помилками. У списку використаної літератури є поодинокі джерела, які старше 10 років.

Принципових зауважень щодо роботи немає, але хотілося б отримати від дисертанта відповідь на деякі запитання:

1. Яке терапевтичне вікно було у досліджуваних вами пацієнтів з інсультом? Застосовуються у КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» сучасні методи лікування – тромболізіс як реперфузійна терапія, ендovasкулярна тромбектомія для механічного видалення тромбів?

2. Апноє сну є частою причиною гіпоксії після інсульту. У якого відсотка досліджуваних вами пацієнтів з інсультом було обструктивне апноє сну?

3. Використовуючи нейропротектори пептидної природи, ви вибрали церебралізін. У нашій країні розроблено та застосовується нейропротектор пептидної природи - цереброкурін. У вас є досвід застосування препарату?

## **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Дисертація Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)» була піддана перевірці

антиплагіатною програмою «UNICHECK by Tunitin». Встановлено, що текст дисертації є оригінальним – рівень оригінальності становить – 88,9 %, ознак плагіату, самоплагіату, фальсифікування, фабрикування даних не встановлено. Зазначені лише окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами. Так само не виявлено наявності порушення академічної доброчесності й у наукових публікаціях дисертанта.

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

В цілому необхідно зазначити, що дисертаційна робота Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)» є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково-обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, а саме підвищити ефективність та якість лікувальних схем у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, шляхом застосування та визначення найбільш доцільних комбінацій нейропротекторів.

Вважаю, що за актуальністю, науково-методичним рівнем виконання, обсягом та коректністю проведених досліджень, теоретичною та практичною значимістю отриманих результатів для медицини, вагомістю опублікованих за матеріалами дисертації наукових праць та оформленням дисертація Карімуліна Руслана Фанісовича повністю відповідає існуючим 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 та наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Карімулін Руслан Фанісович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

Головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами,  
доктор медичних наук, професор,  
член-кор. НАМН України

Володимир ЧЕРНІЙ