

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Завідувача кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківського Національного Медичного Університету, д.мед.н., професора **Ніконова Вадима Володимировича** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова **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, яка створена згідно до 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 дисертації.

Інсульт є однією з основних причин смерті, інвалідності та найчастішою причиною стійкої втрати працездатності в дорослому віці в усьому світі, кількість людей, які хворіють даною нозологією щороку збільшується. В Україні, згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, щороку стається 100-110 тис. інсультів, 30-40% хворих помирають у перші 30 днів після церебральної катастрофи, до 50% – упродовж першого року від початку захворювання; 20-40% пацієнтів, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності), до повноцінного життя повертаються лише близько 10%. За останніми даними 2023 року кількість інсультів в Україні збільшилась на 16%. Статистичні показники по ішемічному мозковому інсульту за останні 30 років свідчать про збільшення загальної захворюваності і смертності від даної патології у всьому світі, а в країнах з низьким і середнім

рівнем доходу рівень смертності від ішемічного інсульту був у 1,3 рази вищим ніж у країнах з високим рівнем. Незважаючи на розвиток медичних технологій та медицини в цілому спостерігається значне збільшення кількості випадків і кількості смертей від інсульту, що супроводжується значними економічними витратами для пацієнтів та країн в цілому. Зважаючи на динамічне зростання кількості випадків ішемічного мозкового інсульту можна сказати, що існуючі рекомендації по лікуванню і профілактиці ішемічного інсульту не задовольняють в повній мірі суспільство, а медичну спільноту тим паче, відсутність доказових та завершених наукових досліджень в різних країнах не дозволяють в повній мірі оцінити та узагальнити різні фактори ризику ішемічного інсульту та запровадити доказово дієвий алгоритм дії для покращення результатів лікування та профілактики даної патології.

Сучасні літературні джерела свідчать, що одним із підходів лікування гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом на теперішньому етапі розвитку інтенсивної терапії, неврології та фармакології могло б бути поєднання різних нейропротекторів за механізмом дії, шляхом пошуку фармакотерапевтично ефективних, патогенетично обґрунтованих та економічно вигідних комбінацій, які могли б застосовуватися у пацієнтів з ішемічним інсультом яким не показано тромболізис та механічна тромбектомія в гострий період надання інтенсивної терапії.

Отже, тема дисертаційної роботи Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)» є надзвичайно актуальною і важливою для теоретичної і практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, підґрунтям якого є якісний огляд наукових джерел, який базується на аналізі 294

джерел, чітко визначена мета дослідження, логічно постановлені завдання для її досягнення. Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Статистичний аналіз проведений на високому рівні з використанням багатофакторної статистики, який відповідає сучасним науковим підходам. Результати та висновки наукової роботи є логічними та чітко відповідають її завданням та меті.

Результати дисертаційного дослідження були викладені в 10 наукових публікаціях, серед яких: 2 статті у наукових фахових журналах України, що входять до затвердженого ДАК України переліку наукових видань та 2 статті в виданнях які включено до міжнародної наукометричної бази Scopus та 6 тезах в матеріалах науково-практичних конференцій.

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 ішемічного мозкового інсульту (ІМІ). Вперше клініко-експериментально підтверджено доцільність використання нейропротекторних комплексів з поліфункціональними властивостями у складі традиційної терапії при інтенсивній терапії ІМІ. Експериментально визначено та клінічно уточнено наявність терапевтичного ефекту при лікувальному введенні нейропротекторних комплексів додатково до традиційної терапії при гострому ішемічному інсульті. Патогенетично обгрунтовано ефективність включення в склад традиційної терапії нейропротекторного комплексу церебралізину+цитиколіну в гострий період ГПМК за ішемічним типом.

Вперше на основі вивчення результатів комплексної нейропротекторної підтримки в складі інтенсивної терапії гострого періоду ІМІ доповнені наукові дані про можливість та доцільність використання нейропротекторних комплексів

додатково до традиційних схем лікування 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.

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 в ГМ, що в подальшому зменшує летальність та неврологічний дефіцит. Уточнено основні варіанти найоптимальніших схем нейропротекторних комплексів при ІМІ на основі аналізу переваг та недоліків цих схем в клінічній практиці.

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

Результати досліджень, проведених дисертантом, повністю викладені в опублікованих працях та висвітлені на міжнародних конференціях.

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

Дисертаційна робота виконана на належному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених мети і задач кількості експериментальних та клінічних спостережень. Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням.

Статистична обробка первинних даних проведена коректно та не підлягає сумніву.

Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень. Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях.

Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність.

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

Дисертант продемонстрував високий рівень оволодіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки, так і на етапах виконання дисертаційного дослідження. Карімулін Руслан виконав на належному рівні патентно-інформаційний пошук, визначив мету та завдання дослідження, розробив дизайн роботи, оволодів необхідними науковими методами. На подальших етапах виконання наукової праці дисертант здійснив аналітичний огляд даних сучасної літератури, написав розділи власних досліджень, проаналізував та узагальнив отримані результати, сформулював висновки та практичні рекомендації. Глибокий аналіз наукової проблеми, послідовність виконання сформульованих завдань із дотриманням сучасних принципів методології наукового дослідження дозволило здобувачеві реалізувати поставлену мету, яка полягала в покращенні результатів лікування пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом шляхом використання комбінацій нейропротекторів різних за механізмом дії.

Наукові завдання, які були поставлені перед здобувачем виконані повністю та на високому рівні. Усі дослідження проведено відповідно до вимог біоетики, та з використанням дослідницьких інструментів та засобів виміральної

техніки повірених територіальним органом Держспоживстандарту України, що засвідчено відповідним експертним висновком.

Таким чином Карімулін Руслан Фанісович в повній мірі опанував методологію наукового дослідження на високому рівні, що дозволило реалізувати поставлену мету, отримати вагомі результати та впровадити їх у практичну діяльність.

6. Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення отриманих результатів дисертантом полягає в тому, що було визначено новий доведений метод покращення ефективності стандартної терапії у хворих з ІМІ при наявності протипоказів до проведення тромболілізу та тромбектомії шляхом додавання до традиційної терапії ІМІ комбінації нейропротекторів церебролізін + цитиколін при цьому найкраще розпочинати лікування в межах «терапевтичного вікна», в дозах визначених згідно інструкції та тривалістю не менше семи діб.

Результати експериментальної та клінічної частини роботи щодо ефективності терапевтичного введення нейропротекторних комплексів обґрунтовують практичні рекомендації щодо зменшення поліпрагмазії щодо застосування доказово недоведених по ефективності комбінацій церебропротекторів при ІМІ.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Зміст і структура дисертаційної роботи Карімуліна Руслана Фанісовича відповідають вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт. Робота написана українською мовою за традиційною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, висновків, списку джерел літератури та шести додатків. Всі розділи дисертації викладені ґрунтовно у науковому стилі. Роботу викладено на 198 сторінках, ілюстровано 13 рисунками та 40 таблицями. Список літератури включає 294 джерела, з яких 67 кирилицею та 227 латиницею.

Анотація дисертації викладена українською мовою та англійською мовою ідентично. В анотації відображені основні результати дослідження з коротким підсумком та ключові слова. Вказані публікації з основними результатами дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відображають наукові результати дисертації.

У **Вступі** розкрито актуальність теми дисертації, чітко сформульовано мету і завдання дослідження. Досить повно відображено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів дослідження. Дисертант зазначає відомості щодо особистого внеску, апробації результатів дисертації, публікацій.

Розділ 1 «Сучасні патогенетичні підходи до інтенсивної терапії гострої церебральної ішемії: досягнення, недоліки та перспективи подальшого розвитку(огляд літератури)» складається з трьох підрозділів в яких детально описані патогенетичні механізми розвитку ГПМК за ішемічним типом, сучасні аспекти лікування даної патології та раціональні принципи церебропротекції у інтенсивній терапії.

У **розділі 2** дослідником наведено детальну інформацію щодо ключових етапів виконання дисертації, побудови дизайну дослідження, методологічних принципів роботи. Обсяг матеріалів дослідження обґрунтований статистично та є достатнім для виконання цілей наукової роботи. Використані методи – експериментальний, клінічний, лабораторний, інструментальний, статистичний є загальноновизнаними та раціонально підібраними для досягнення поставлених завдань. Усі використані під час дослідження опитувальники, класифікації та інші методологічні засоби процитовано із зазначенням посилань на відповідні першоджерела.

Результати власних досліджень відображено у 3, 4 та 5 розділах дисертації.

Розділ 3 складається з 3-х підрозділів в яких дисертант детально описує проведене скринінгове дослідження різних комбінацій нейропротекторів на показник виживаності тварин з експериментальним ішемічним інсультом. Задля цього дисертантом були обрані десять комбінацій різних нейропротекторів: НПК №1 (церебролізін + мексидол), НПК №2 (церебролізін + цитиколін), НПК №3

(церебролізін + едаравон), НПК №4 (церебролізін + холін альфосцерат), НПК №5 (мексидол + цитиколін), НПК №6 (мексидол + холін альфосцерат), НПК №7 (мексидол + едаравон), НПК №8 (цитиколін + холін альфосцерат), НПК №9 (цитиколін + едаравон) та НПК №10 (холін альфосцерат + едаравон).

Після проведеного скринінгового дослідження дисертантом були відібрані комбінації нейропротекторів, які мали найбільш позитивний вплив на показник виживаності тварин. Далі було проведено поглиблене дослідження церебропротекторної активності обраних комбінацій нейропротекторів на моделі ішемічного інсульту за показниками неврологічного дефіциту, моторної й орієнтовно-дослідницької активності, когнітивних функцій, нейроцитолізу та нейрогліопроліферації.

В **розділі 4**, який складається з двох підрозділів дисертант описує нейрокогнітивний статус пацієнтів хворих на ішемічні інсульти та за умов фармакокорекції досліджувальними комбінаціями. Для виконання поставленого завдання дисертант провів оцінку впливу комбінацій нейропротекторів НПК №1 (церебролізін + нейротропин), НПК №2 (церебролізін + цитиколін), які показали найвищу церебропротекторну активність в експерименті, на наступні параметри нейрокогнітивного статусу: 1) неврологічний дефіцит оцінювався за шкалою NIHSS; 2) порушення свідомості визначалось за шкалами ком Глазго та FOUR; 3) когнітивні порушення оцінювались за шкалами MMSE та MoCA. З метою вирішення поставленої мети дисертант провів розподіл пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня на групи, залежно від характеру лікування. Група порівняння складалася з пацієнтів які отримували лише традиційну терапію; Друга група поряд з традиційним лікуванням отримували комбінацію нейропротекторів НПК №1; Та відповідно третя група пацієнтів на тлі традиційного лікування отримували комбінацію нейропротекторів НПК №2. Всі дослідження проводились в динаміці протягом семи діб, відповідно на першу, четверту та сьому добу спостереження.

Розділ 5 дисертаційного дослідження здобувач присв'ятив вивченню впливу різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні параметри сироватки

крові у хворих на ішемічні інсульти середнього та важкого ступення важкості.

Задля цього дисертант провів детальний аналіз вмісту біохімічних маркерів нейродеструкції (рівень NSE), нейрогліопротекції (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) в сироватці крові здорових осіб, а також у пацієнтів на ішемічні інсульти середнього та важкого ступенів, з подальшою оцінкою впливу комбінацій нейропротекторів НПК №1 (церебралізін + нейротропин), НПК №2 (церебралізін + цитиколін), які показали найвищу нейроцитопротекторну активність в експерименті, на вказані патобіохімічні механізми розвитку ішемічного інсульту в динаміці (через 3 доби та 6 діб після початку лікування).

Систематизація одержаних даних, їх аналіз та критичне порівняння з уже відомими результатами наукових досліджень наведено у розділі "**Аналіз та узагальнення результатів**".

Основні наукові положення дослідження змістовно відображено у **8 висновках** та **6 практичних рекомендаціях**, які є інформативними, логічними, характеризуються науковою новизною та значущістю. Відомості наведені у висновках свідчать про досягнення автором поставленої мети та вирішення відповідних завдань дисертаційного дослідження.

Оформлення **списку використаних джерел** дослідник використовував АРА style (American Psychological Association), що відповідає вимогам до оформлення дисертації Міністерства освіти і науки України.

Додатки містять інформацію щодо публікаційної активності дисертанта та скан копії актів впровадження.

Отже, дисертаційне дослідження Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: «порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)» за своїм змістом та структурою відповідає вимогам до

написання дисертаційних робіт рекомендованих Міністерством освіти і науки України, є завершеною науковою працею, яка містить елементи наукової новизни та практичну цінність.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації на практиці.

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються до подальшого впровадження в процес та практичну роботу кафедр неврології, анестезіології та інтенсивної терапії, використання під час написання монографій та підручників з неврології та інтенсивної терапії, застосування в практичній діяльності лікарів профільних медичних лікувальних закладів.

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Ознак порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі та наукових публікаціях Карімуліна Руслана Фанісовича не встановлено. За результатами перевірки дисертації програмою «UNICHECK by Tunitin» встановлено, що текст дисертації є оригінальним – рівень оригінальності становить – 88,9 %, не виявлено плагіату, фабрикування або фальсифікації даних.

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертації немає. Загалом дисертація написана грамотною літературною українською мовою. В тексті дисертації зустрічаються окремі стилістичні помилки та одиничні застарілі літературні джерела. Вказані зауваження не впливають й не зменшують важливість отриманих результатів дослідження.

Запитання до дисертанта:

1. Чи спостерігали Ви у пацієнтів прояви цереброкардіального синдрому під час проведення дослідження, якщо так, яким чином Ви підтверджували наприклад діагноз інфаркту міокарда?
2. Чим Ви керувались при виборі маркерів нейродиструкції та нейрогліопроліферації, та чому саме були вибрані: білок S 100 та NSE, а не інші відомі нейромаркери?
3. Чому у вашому дослідженні Ви проводили лише церебропротекцію пацієнтам з ГПМК, а не були використані такі методи лікування ішемічного інсульту як: тромболізис та тромбектомія?

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що дисертаційна робота Карімуліна Руслана Фанісовича на тему: «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина", є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати досліджень, які дозволили вирішити важливу, актуальну науково-практичну задачу – визначення найбільш ефективних комбінацій нейропротекторів серед досліджуваних у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступеня.

Отримані результати, основні положення та висновки дисертації мають важливе теоретичне та вагоме практичне значення для медицини.

Представлена на здобуття ступеня доктора філософії дисертація за актуальністю, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю та вагомістю отриманих результатів та оформленням в повному обсязі відповідає вимогам згідно "Порядку присудження та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про порядок присудження ступеня доктора філософії", затвердженого постановою

Кабінету міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 та наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації", а Карімулін Руслан Фанісович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина".

Завідувач кафедри медицини
невідкладних станів та
медицини катастроф
Харківського Національного
Медичного Університету,
д.мед.н., професор.

Вадим НІКОНОВ