

**ВІДГУК****офіційного опонента,**

завідувача кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України

імені П. Л. Шупика, доктора медичних наук, професора

**Лоскутова Олега Анатолійовича**

на дисертаційну роботу

аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних

станів ВНМУ імені М. І. Пирогова

**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

в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

у спеціалізовану вчену раду

ДФ 05.600.109, що створена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького

національного медичного університету імені М. І. Пирогова № 204 від 29

грудня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради ВНМУ імені 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 обраної теми дисертаційної роботи не викликає сумнівів, оскільки ішемічний інсульт продовжує залишатися однією з актуальних проблем ангіоневрології та інтенсивної терапії. У структурі судинних захворювань головного мозку саме ішемічний інсульт є однією з найпоширеніших клінічних форм гострого порушення мозкового кровообігу. За даними міжнародних мультицентрових досліджень, співвідношення ішемічних і геморагічних інсультів становить відповідно 80—85 до 15—20 %. Тому серед

хворих з наслідками мозкового інсульту та вираженим ступенем інвалідності переважають особи, які перенесли саме ішемічний варіант інсульту. За даними МОЗ, за 2023 рік кількість українських пацієнтів з інсультами збільшилась на 16%. В свою чергу експерти ВООЗ прогнозують збільшення кількості інсультів до 23 млн на рік у 2030 році.

Золотим стандартом лікування даної патології є проведення тромболізу або ендovasкулярної тромбектомії в межах терапевтичного вікна. Проте пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі, а в Україні ще й дія воєнного стану призвели до того, що система надання медичної допомоги при інсультах неминуче зазнала серйозних змін, таких як затримки з консультаційною допомогою хворих, зменшенням кількості процедур внутрішньовенного тромболізу та механічної тромбектомії.

Тому при неможливості своєчасного виконання тромболізу та тромбектомії єдиним альтернативним методом лікування ішемічного інсульту є використання нейропротекторних засобів, механізм дії яких направлений на запобігання розвитку фокальної ішемії на клітинному й молекулярному рівні, або корекції її наслідків. Незважаючи на великий вибір нейропротекторних засобів на фармацевтичному ринку України, досі залишається незрозумілим доцільність та безпечність застосування різних нейропротекторних засобів за механізмом дії в комбінації.

Саме на пошук фармакотерапевтично ефективних, патогенетично обґрунтованих та економічно вигідних комбінацій нейропротекторів для лікування пацієнтів з ішемічним інсультом яким не показано тромболізу та механічна тромбектомія в гострий період надання інтенсивної терапії направлена дисертаційна робота Карімуліна Руслана.

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

Науковий рівень дисертаційної роботи є достатньо високим. Чітко сформульована мета дослідження та завдання, висновки відображають основні результати та наукові положення роботи.

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт (НДР), 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).

За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано 10 наукових праць, 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 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

Всі основні положення дисертаційної роботи знайшли достатнє висвітлення у наявних публікаціях. За кількістю публікацій та їх рівнем дисертаційна робота відповідає чинним вимогам.

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

Новизна дисертаційної роботи Карімуліна Руслана полягає в тому, що вперше був проведений порівняльний аналіз та вивчені переваги та недоліки різних схем нейропротекторних комплексів (НПК) при ішемічному інсульті 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 дослідження впливу десятиох НПК при гострому ішемічному інсульті в експерименті та двох найбільш дієвих в клініці показало, що найкращу ефективність серед досліджуваних сполук при застосуванні упродовж семи днів має комбінація НПК №2 (церебролізін+цитиколін) в складі стандартної (традиційної) інтенсивної терапії гострого ІМІ.

В опублікованих працях за темою наукової роботи повністю висвітлено зміст дисертації, наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

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

Представлена Карімуліном Р.Ф. дисертаційна робота побудована на чіткій і коректній методології з використанням класичного дизайну, який відповідає усім сучасним вимогам та біоетичним нормам щодо проведення наукових досліджень у рамках дисертаційних робіт. Мета та завдання роботи чітко сформульовані автором, отримані результати базуються на достатній кількості спостережень (440 лабораторних тварин та 90 пацієнтів). Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. В роботі використані сучасні статистичні методи.

Висновки та практичні рекомендації випливають з результатів проведених досліджень та відповідають поставленим завданням наукової роботи що виносяться на захист. Практичні рекомендації мають достатню доказовість та достатній рівень впровадження у роботу профільних відділень.

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

Наукові завдання, що були поставлені у дисертації, повністю виконані згідно запланованого дизайну дослідження. Вибір дизайну дослідження, методів дослідження, формулювання мети і завдань дослідження, проведене експериментально-клінічне дослідження, визначення критеріїв участі у дослідженні, аналіз даних використаних шкал, лабораторних досліджень, статистичний аналіз отриманих даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, якість ілюстративного матеріалу, оформлення дисертації засвідчують оволодіння Карімуліном Р.Ф. компетенціями, необхідними для доктора філософії.



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

Отримані дисертантом результати щодо ефективності застосування різних комбінацій церебропротекторів доповнюють існуючі уявлення про нейропротекцію у хворих з ішемічним інсультом, яким протипоказаний тромболізис та тромбектомія, створюють підґрунтя для подальших досліджень в цій області.

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.**

Структура дисертаційної роботи відповідає вимогам до дисертацій, визначених Наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Робота викладена державною мовою на 198 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація побудована за класичною схемою та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків.

Кожний розділ власних досліджень після викладення матеріалу завершено висновками до розділу та переліком власних друкованих праць, у яких оприлюднено відповідні результати.

**У вступі** чітко обґрунтовано актуальність наукової задачі, науково коректно сформульовано мету, яка корелює з темою та конкретизується у завданнях, визначено об'єкт та предмет роботи. Логічно окреслено систему використаних у роботі методів дослідження.

**Розділ I** дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з

використанням переважно іноземних джерел, більшість із яких опубліковані протягом останніх 10 років. Загальний обсяг огляду літератури відповідає діючим вимогам. Дисертантом окреслено коло невирішених питань, визначено актуальність та перспективні напрямки дисертаційного дослідження.

У **розділі 2** описані матеріали та методи дослідження. Достатня кількість проведених досліджень дозволила в подальшому провести достовірну оцінку отриманих результатів. Автором детально описано характер та особливості застосування всіх методів використаних в роботі. У розділі сформульовані принципи аналізу отриманих результатів.

Розділи з 3 по 5 містять результати власних досліджень.

**Розділ 3** складається із трьох частин, які містять детальний опис та аналіз проведеного дослідження церебропротекторної активності досліджувальних комбінацій нейропротекторів за експериментального гострого порушення мозкового кровообігу, де за показниками летальності, неврологічного дефіциту, моторної й орієнтовно дослідницької активності, когнітивного дефіциту та біохімічних маркерів нейродиструкції та нейрогліопроліферації було відібрано 2 найбільш дієві комбінації серед 10 досліджувальних.

У **Розділі 4** дисертаційного дослідження дисертант провів оцінку впливу комбінацій нейропротекторів НПК №1 (церебралізін + нейротропин), НПК №2 (церебралізін+цитиколін), які показали найвищу церебропротекторну активність в експерименті, на наступні параметри нейрокогнітивного статусу: 1) неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою NIHSS; 2) порушення свідомості визначали за шкалами ком Глазго та FOUR; 3) когнітивні порушення оцінювали за шкалами MMSE та MoCA. З метою вирішення поставленої мети хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня були рандомно поділені на групи, залежно від характеру лікування: 1) група порівняння – отримували традиційну терапію; 2) поряд з традиційним лікуванням отримували комбінацію нейропротекторів НПК №1; 3) на тлі традиційного лікування отримували комбінацію нейропротекторів НПК №2. 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 днів лікування – станом на 7 добу.

**Розділ 5** дисертаційної роботи присвячений вивченню патобіохімічних змін, що виникають при ішемічному інсульті та можливості фармакологічної корекції з використанням досліджувальних комбінацій нейропротекторів. Для вирішення поставленої мети дисертантом спершу була проведена оцінка 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. В подальшому дисертант оцінив вплив комбінацій нейропротекторів НПК №1 (церебралізін + нейротропін), 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 днів після початку лікування).

В розділі «**Аналіз та узагальнення результатів**» здобувач підводить підсумок проведених досліджень, аналізує отримані результати та проводить їх аналіз шляхом співставлення із сучасними науковими публікаціями.

Завершується робота розгорнутими **висновками**, які в повній мірі відповідають поставленій меті та завданням роботи, є логічними та відображують основні результати дисертаційної роботи.

**Список використаних джерел літератури** представлений у алфавітному порядку та переважно складається із іноземних джерел, опублікованих протягом останніх 10 років.

**Додатки** містять інформацію щодо публікаційної активності дисертанта по темі роботи та копії скан копії актів впровадження, які підтверджують впровадження результатів дослідження у лікувальний процес закладів охорони здоров'я України.

Виходячи з аналізу основної частини дисертації, можна зробити висновок, що мета дисертаційної роботи в ході її виконання була повністю досягнута, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею.

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

Результати представленої роботи мають суттєве теоретичне та практичне значення, вони можуть бути впроваджені в лікувальний процес неврологічних відділень та відділень інтенсивної терапії, а також в науковий та навчальний процес кафедр неврології, анестезіології та інтенсивної терапії закладів вищої освіти України.

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

Принципових зауважень чи заперечень до представленої дисертаційної роботи немає. Разом з цим, в тексті роботи, подекуди, зустрічається ряд технічних описок, елементів медичного сленгу, невдалих фразеологічних зворотів та інше, проте, зазначені вище зауваження не знижують наукової вагомості та високої практичної значущості даного ґрунтовного дисертаційного дослідження.

Під час розгляду дисертації виникло декілька запитань до дисертанта:

1. Які типи інсульту були у хворих, що брали участь в клінічній частині дослідження за механізмом та локалізацією вогнища?
2. В який термін часу брались аналізи крові на дослідження біомаркерів від моменту інсульту?
3. Чи враховувались дані когнітивного статусу пацієнта до інсульту та ступінь змін білої речовини на МРТ?

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

Перевірка дисертаційної роботи на оригінальність програмним засобом «UNICHECK by Tunitin» показала відсутність ознак академічного плагіату,



самоплагіату, фальсифікації або фабрикації результатів. Текст дисертації є оригінальним. За результатами перевірки рівень оригінальності рукопису дисертації становить 88,9%, а виявлені окремі співпадіння стосуються власних публікацій, термінології, посилань на наукову літературу або загальноновживаних фраз.

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

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 на тему: «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)» повністю відповідає вимогам, які пред'являються до ступеня доктора філософії «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», а її автор Карімулін Руслан Фанісович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

#### **Офіційний опонент:**

завідувач кафедри анестезіології та

інтенсивної терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика

доктор медичних наук, професор

**Олег ЛОСКУТОВ**

