

## ВІДГУК

на дисертацію Семененко Святослава Ігоровича за темою «Фармакологічне обґрунтування використання модулятора NMDA-рецепторів в якості церебропротектора при черепно-мозковій травмі (експериментальне дослідження)», що представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 41.600.01 при Одеському національному медичному університеті, на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія (медичні науки)

**Актуальність обраної теми дисертації.** Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найрозповсюдженіших та найпоширеніших форм нейрохірургічної та неврологічної патології. За даними ВООЗ, її частота коливається від 1,8 до 5,4 випадку на 1000 населення. Соціальне значущість цієї проблеми включає високу летальність та відсоток інвалідизації хворих, тяжкі наслідки зі стійкою та тимчасовою втратою працездатності, щорічне збільшення частоти випадків, а також великі економічні витрати для родини, суспільства і для держави загалом. Як причина смерті, ЧМТ посідає третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Вона є основною причиною смерті приблизно у 50% хворих, які помирають від травми. Особливо актуальною в Україні, проблема ЧМТ стала в останнє десятиріччя. Вона напряду пов'язана з наслідками збройних ушкоджень отриманих внаслідок військової агресії Російської Федерації та залишається основним джерелом захворюваності та смертності серед військовослужбовців.

Сьогодні не існує ґрунтовної доказової бази ефективності лікарських засобів, які відносять до категорії нейропротекторів. Обсяг і характер лікувальних заходів при ЧМТ визначаються багатьма факторами і проводиться з урахуванням патогенетичних етапів ушкодження головного мозку. Однією з ключових ланок медикаментозної терапії у патогенезі ЧМТ є корекція глутаматної активності, котра повинна проводитись з моменту госпіталізації постраждалого, а препаратами вибору із наявною глутамат-блокуючою дією можуть бути похідні адамантану.

Суттю дисертаційної роботи Семененко Святослава Ігоровича є експериментальне наведення доказів, що вітчизняне похідне адамантану – 1-адамантилтилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид (адемом) є перспективним органомпротектором із політропними властивостями блокатора N-метил-D-аспартатних рецепторів, здатним усувати енергодефіцит та метаболічний ацидоз, нормалізувати обмін монооксиду азоту, зменшувати прояви оксидативного стресу, апоптозу, набряк мозкової тканини та ступінь нейродеструкції, забезпечувати збереженням цитоархітекτονіки головного мозку, що обґрунтовує його подальшу можливість застосування в клінічних умовах гострого періоду черепно-мозкової травми.

Отже, своєчасність та актуальність тематики дисертації Семененко С.І. не викликає сумнівів, а сама робота має вагому наукову новизну та практичну значущість, з огляду на подальше впровадження її результатів в медичну практику.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова МОЗ України у рамках тем: «Пошук та розробка нових шляхів фармакологічної корекції порушень при ішемічному ушкодженні мозку та серця в експерименті», номер держреєстрації 0112U001939, та «Пошук та вивчення біологічно активних речовин серед природних сполук та продуктів хімічного синтезу» (номер держреєстрації 0118U001903, терміни виконання 2018-2022). Автор є співвиконавцем вказаних НДР.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Із метою вирішення дослідницьких питань, дисертантом було сформульовано мету і відповідно до неї поставлено десять завдань. Положення і висновки дисертаційної роботи присвяченої вивченню церебропротективних властивостей іноваційного вітчизняного препарату 1-адамантилтилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (Адемому) ґрунтуються на результатах експериментів, виконаних на 260 білих білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. Автором

використано створену та впроваджену експериментальну модель черепно-мозкової травми. Формування експериментальних груп, відбір тварин, підбір методик обґрунтовані, відповідають поставленим меті та завданням. Достовірність результатів досягнута використанням методів дослідження, що відповідають меті та завданням роботи: фармакологічні, патофізіологічні, біохімічні, морфологічні, цитологічні, функціональні, експериментальний та інструментальний методи дослідження. Цифрові дані оброблені за допомогою Microsoft Excel 2016 з пакетом статистичної обробки AtteStat 12. Для оцінки достовірності відмінностей у досліджуваних групах використовувався критерій Краскела-Уолліса з posthoc поправкою Данна. Звертає увагу використання сучасних методів, таких як хемо- та біоінформатика, термогравірометрія. Дослідження проведені у сертифікованих лабораторіях ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Наукова робота виконана на достатньому науково-методичному рівні у відповідності до положень з біоетики, відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), що підтверджено комітетом з питань етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 3 від 3 квітня 2023 р.). Отримані дисертантом результати повною мірою оприлюднені в матеріалах вітчизняних та закордонних наукових форумів та наукових фахових виданнях.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі вперше теоретично обґрунтовано, а також експериментально проваджено новий спосіб відтворення черепно-мозкової травми різних ступенів важкості у щурів.

В роботі деталізовано та патогенетично обґрунтовано високу ефективність 1-адамантилтилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) в складі експериментальної терапії раннього періоду тяжкої ЧМТ. Вперше підтверджено доцільність раннього використання адемолу, як блокатора N-метил-D-аспартатних рецепторів і церебропротектора з поліфункціональними властивостями у гострий період ЧМТ. Автором вивчені переваги й недоліки даного фармакологічного засобу та доповнено наукові дані патогенетичних

механізмів впливу адемола, як первинного церебропротектора в гострий період тяжкої модельної ЧМТ. Проведений експериментальний аналіз патогенетичних механізмів впливу адемола на перебіг ЧМТ дозволив уточнити особливості гемодинаміки, зміни показників антиоксидантної рівноваги та енергетичного обміну в головному мозку та визначити найбільш ефективну дозовану стратегію церебропротекторної підтримки, що здатна якнайкраще коригувати порушення при травматично пошкодженному головному мозку.

Автор вперше на основі отриманих даних експериментально доводить, що рання церебропротекторна підтримка дослідним зразком при модельній тяжкій ЧМТ, сприяє зменшенню некрозу та апоптозу в головному мозку, що забезпечує зменшення летальності та неврологічного дефіциту. Захисні патогенетичні механізми поліфункціональної дії 1-адамантилтилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду при експериментальній терапії раннього періоду тяжкої ЧМТ базуються на усуненні: енергодефіциту, метаболічного ацидозу, зменшенні набряку та нейродеструкції мозку, корекції антиоксидантно-оксидантної системи, збереженні цитоархітектоніки ГМ, зменшенні апоптозу.

На основі отриманих даних запропоновано та виготовлено назальну форму лікарського засобу, що містить адемола, вивчено сумісність діючих та допоміжних інгредієнтів форми, досліджено її консистентні та реологічні властивості та опрацьовано екстемпоральну технологію виробництва. При цьому автором проведено доклінічні дослідження інтраназальної лікарської форми, яка містить адемола для перевірки її ефективності в лікуванні цереброваскулярної патології.

Наукова новизна підтверджена 2 патентами України на корисну модель.

**Практичне значення одержаних результатів.** Змодельована автором експериментальна модель ЧМТ різних ступенів важкості у щурів дає можливість для скринінгу терапевтичного потенціалу фармакологічних засобів.

Отримані результати роботи експериментально обґрунтовують доцільність клінічного випробування адемола для лікування черепно-мозкової травми та значно розширюють уявлення про механізми церебропротекторної дії нових сполук модуляторів NMDA-рецепторів та підтверджують можливість проводити

спрямовані кроки, для подальшого їх клінічного вивчення.

Експериментально отримані результати проведеної роботи дозволяють розробити нові експериментальні підходи до фармакотерапії тяжкої ЧМТ, що в подальшому може сприяти зниженню летальності та зменшенню проявів неврологічного дефіциту у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

Теоретичні положення та практичні рекомендації впроваджено у навчальний та науковий процес кафедр фармакології, внутрішньої медицини №2 і біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кафедри загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету, кафедри фармакології та клінічної фармакології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, лабораторії фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

Створена та експериментально апробована назальна форма препарату пройшла успішну апробацію промислової технології виробництва.

**Повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій, апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи викладені у 38 наукових працях, в тому числі 24 статтях у фахових виданнях, у тім числі і в закордонних виданнях, індексованих у міжнародних наукометричних базах та 11 матеріалах наукових конгресів та конференцій.

Публікації достатньою мірою охоплюють усі розділи дисертаційної роботи.

Основні положення дисертації оприлюднені на: конгресі анестезіологів України (Київ, 2019), Подільській всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих» (Вінниця, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (Київ, 2019), Proceedings of the 3rd Annual Conference «Technology transfer: innovative solutions in medicine» (Tallin, 2019), X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних



спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (Вінниця, 2019), IV Міжнародному медичному науково-практичного форумі «Медицина України – європейський вибір» (Івано-Франківськ, 2020), 40th International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine (Brussels, 2020), IV Подільській всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології» (Вінниця, 2020), IV Міжнародному конгресі з інфузійної терапії (Київ, 2020), Всеукраїнській науково-практична Internet-конференції з міжнародною участю “Клінічна фармація в Україні та світі”, присвяченій 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ (Харків, 2023), науково-практична конференція «Клінічна фармакологія сьогодні: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності» (2023 року., м. Вінниця).

#### **Академічна доброчесність**

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності.

#### **Оцінка структура, форми і змісту дисертації.**

Дисертація викладена на 357 сторінках комп'ютерного тексту (з додатками) і проілюстрована 65 рисунками та 32 таблицями. У роботі представлено список літературних джерел, з них 98 – кирилицею та 348 – латиницею (займає 54 сторінки).

Дисертаційна робота Семененко Святослава Ігоровича структурована відповідно до вимог МОН України і складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу „Матеріали та методи дослідження”, 8 розділів власних досліджень, розділу узагальнення результатів дослідження, висновків та списку використаних джерел літератури та додатків.

*Анотація* оформлена на 15 сторінках згідно з чинними вимогами і закінчується переліком власних публікацій.

У *вступі* надано обґрунтування вибору теми дослідження, вказаний зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, мета і завдання, наукова

новизна і практична значущість отриманих результатів та описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перелічено наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її обсяг і структура.

*Огляд літератури* представлений на 54 сторінках і складається з п'яти підрозділів. Розділ написаний на високому науково-методичному рівні з аналізом сучасних джерел наукової літератури та висновками. У першому підрозділі дисертант аналізує епідеміологію, види пошкоджень нервової тканини та патогенетичні ланки пошкодження нейронів головного мозку при черепно-мозковій травмі згідно з відомими на сьогодні даними. Другий підрозділ присвячений висвітленню патогенетичної ролі активації NMDA-рецепторів у розвитку глутаматної ексайтотоксичності при черепно-мозковій травмі. У третьому підрозділі автор висвітлює світові тенденції в напрямках лікування черепно-мозкової травми в контексті доказової медицини. Четвертий підрозділ огляду літератури присвячений сучасним досягненням, недолікам, перспективам подальших розробок та клінічного впровадження ефективності модуляторів глутаматної ексайтотоксичності при ЧМТ. П'ятий підрозділ є логічним продовженням проведеного аналізу і оцінює аргументовану автором доцільність доклінічної оцінки адемоу за новим призначенням в якості церебропротекторного засобу при черепно-мозковій травмі. Загалом розділ містить достатню кількість посилань на актуальні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, логічно і аргументовано обґрунтовує доцільність проведених досліджень. Глибина літературного пошуку становить здебільшого останні 10 років.

У розділі «*Матеріали та методи дослідження*», який викладений на 23 сторінках у вигляді 6 підрозділів, у *першому* з яких наведена характеристика експериментальних тварин, використаних у дослідженні, а також умови їхнього утримання та розподілу по дослідним групам. Завершується підрозділ графічним дизайном скринінгового дослідження, який дає уяву про структуру та послідовність проведених досліджень. У *другому* підрозділі представлений опис та критерії оцінки власно створеної моделі черепно-мозкової травми у щурів,

викликаної дією потоку вуглекислого газу під тиском. На думку автора запропонована стандартизована модель ЧМТ із використанням специфічних чутливих маркерів, які віддзеркалюють морфологічну цілісність головного мозку, дозволяє проводити цілеспрямований скринінг складових церебропротекторної активності, як серед вже відомих лікарських засобів, так і серед нових біологічно активних сполук. У *третьому* та *четвертому* підрозділах наданий опис та аргументація вибору дослідного та препаратів порівняння, з обґрунтуванням вибору доз, шляхів введення. У *п'ятому* підрозділі описані методи проведених досліджень, використані автором. Автором використано широкий спектр методів досліджень, а саме: фармакологічні, патофізіологічні, біохімічні, морфологічні, цитологічні, функціональні, експериментальний, інструментальний. Методика статистичної обробки результатів дослідження висвітлена у *шостому* підрозділі.

Результати власних досліджень автором наведені у 8 розділах, що викладені на 124 сторінках.

У *третьому* розділі дисертації, на 7 сторінках друкованого тексту у вигляді трьох підрозділів, наведено результати розробки та апробація власно створеної моделі закритої черепно-мозкової травми у щурів, викликаної дією потоку вуглекислого газу під тиском для доклінічної оцінки потенційних церебропротекторів. За результатами проведеного дослідження встановлено, що за динамікою показника летальності, ступінь важкості ЧМТ зростає від легкого до важкого в залежності від відстані пострілу, відповідно від 1 до 0 см (впритул), що закономірно знайшло своє відображення у послабленні неврологічного дефіциту з важкого до легкого ступеня. Дисертантом запропонована класифікація ЧМТ в залежності від відстані пострілу до центру трепанаційного отвору в черепі щурів.

Результати дослідження, описані у даному розділі, висвітлені у трьох публікаціях.

*Четвертий* розділ викладений на 20 сторінках і складається з 3 підрозділів. Цей розділ автор присвятив оцінці нейропротективних властивостей адемоу в умовах модельної черепно-мозкової травми. Було показано, що стосовно змін



показників виживання щурів із важкою ЧМТ як упродовж перших 72 год, так і на 8 добу після травми, найбільшу захисну дію на ГМ проявив адемола в дозі 2 мг/кг в/в, який статистично значимо переважав аналогічний ефект амантадину сульфату 5 мг/кг та магнію сульфату 250 мг/кг. Отримані автором дані стосовно найбільшої нейропротективної активності адемола у дозі 2 мг/кг в/в, дали підстави для її визначення, як умовно-ефективної. Заразом дисертантом було встановлено, що у щурів із важкою ЧМТ спостерігались тяжкий неврологічний дефіцит, погіршення процесів навчання і пам'яті у відновному періоді. Адемола випереджав референтні препарати за впливом на дослідні показники та сприяв зменшенню виразності неврологічних порушень, що супроводжувалося покращенням мнестичних функцій у тварин із ЧМТ на 8-му добу. Слід зазначити, що за даних умов експерименту встановлена відсутність значимої ефективності у магнію сульфату, що спонукало дисертанта для подальших порівняльних досліджень у якості препарату порівняння залишити лише амантадину сульфат.

Результати дослідження, описані у даному розділі, висвітлені у 9 публікаціях.

У шостому розділі на 41 сторінці у 3 підрозділах дисертант наводить результати дослідження впливу курсової терапії адемола на процеси нейродеструкції за експериментальної черепно-мозкової травми. Автором встановлено, що застосування адемола на тлі ЧМТ зменшує виразність нейродеструктивних процесів, знижує активність нейрогліопрولیферації, а також стимулює репаративні процеси у головному мозку, що підтверджено гістологічними дослідженнями сенсомоторної ділянки кори головного мозку та гіпокампа зони СА1 щурів з модельованою ЧМТ.

Результати дослідження представлені у 8 публікаціях.

У сьомому розділі на 16 сторінках дисертант наводить результати дослідження показників визначення молекулярної мішені адемола методами хемоінформатики за критеріями лікоподібності біодоступності та молекулярного докінгу. Зокрема, методом молекулярного докінгу *in silico* на клонованому  $\beta_1$ -адренорецепторі, встановлена здатність адемола до блокування  $\beta$ -адренорецепторів. Автором побудовано модель кореляції афінитету від

ліпофільності для ряду відомих  $\beta$ -адреноблокаторів та передбачено афінність адемолу, яка наближається до високоафінних неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів. Водночас, метаболізм адемолу може відбуватись, як за рахунок бічного ланцюга із утворенням його метаболіту адамантіл-1-іл-оцтової кислоти і 2-адамантантил-1-етанолу, що екскретуються із сечею, так і внаслідок зв'язування адемолу із альбумінами плазми, що забезпечує альтернативний шлях метаболізму, який відбувається повільно в печінці завдяки наявності інертного адамантанового радикалу. Дисертант припускає, що введення  $\text{NH}_2$ -аміногрупи, залишків гліцину або глутамінової кислоти до каркасу молекули адемолу, буде сприяти посиленню його афінності, що підсилить нейропротективну активність через більш повну та фізіологічну блокаду NMDA-рецепторів.

Результати розділу відображені у 2 публікаціях.

*Восьмий* розділ «Експериментальні дослідження щодо створення інтраназальної форми з адемолом» представлений чотирма підрозділами на 20 сторінках тексту. У розділі надана інформація щодо створення лікарської форми у вигляді назального гелю. Експериментальними *in silico* та дериватографічними методами вивчено сумісність діючих та допоміжних інгредієнтів та визначено, що компоненти дослідної форми сумісні між собою та можуть бути поєднані в одній рецептурі. Автором досліджено консистентні та реологічні властивості назальної форми з адемолом, запропоновано виробництво у вигляді флакону з піпеткою (назальною насадкою), одноразову крапельницю, пропелентну або безпропелентну упаковку. Також автором надані результати експериментальних досліджень, які підтвердили наявність церебропротективних властивостей адемолу при назальному використанні.

Розділ «*Аналіз та узагальнення результатів досліджень*» викладений автором на 31 сторінці. У цьому розділі дисертант ґрунтовно систематизує отримані результати, проводить кореляції результатів власних досліджень з даними вітчизняних і закордонних наукових джерел та обґрунтовує загальні висновки. Автор репрезентує загальну логіку всього дослідження, детально та чітко окреслює зв'язки між положеннями та висновками різних розділів дисертаційної роботи, висвітлює переваги адемолу перед наявними лікарськими

засобами та зазначає потенційну користь дослідного препарату в якості церебропротективного засобу. Отримані результати дозволяють автору рекомендувати адемом для застосування в клінічних умовах гострого періоду черепно-мозкової травми в якості первинного церебропротектора.

Автором сформульовано п'ятнадцять загальних *висновків*, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження, витікають з отриманих результатів, обґрунтовані та аргументовані статистичним аналізом.

*Список літератури* оформлений згідно з чинними вимогами, містить 446 джерел (98 – кирилицею та 348 – латиницею), що свідчить про широту проведеного літературного пошуку та аналізу сучасного стану досліджуваної тематики.

**Дискусійні положення та зауваження до дисертації та її змісту та оформлення.**

В цілому дисертаційна робота Семененко Святослава Ігоровича, написана за традиційною структурою на високому науково-методичному рівні. Побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідає вимогам Порядку, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р., і розв'язує актуальне науково-практичне завдання сучасної клінічної медицини – оптимізацію церебропротективної терапії при черепно-мозковій травмі.

Суттєвих зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає. Мають місце окремі стилістичні та орфографічні неточності, невдалі фразеологічні вирази та повторення. Нижчезазначені зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки і не стосуються її суті та наукових положень, які виносяться на захист і мають лише рекомендаційний характер:

1. У науковій новизні дисертаційної роботи варто зазначити визначену структурну подібність до  $\beta$ -адреноблокаторів та ймовірно пов'язану з цим лікворогіпотензивну дію адемому.

2. У вступі в описі практичної цінності відсутня інформація щодо успішної апробації промислової технології виробництва назального гелю з

нейропротектором «Адемол», ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ», проте зазначена в анотації.

3. На мою думку Огляд літератури перевантажений текстом через надання відомих даних, напр., *Патогенетичні ланки пошкодження нейронів головного мозку при черепно-мозковій травмі* (підрозділ 1.1).

4. У другому розділі «Матеріали і методи досліджень»:

- у підрозділі 2.2 «Опис та критерії оцінки власно створеної моделі черепно-мозкової травми у щурів, викликані дією потоку вуглекислого газу під тиском» не зазначено кількість тварин, яку було використано;
- не надана детальна інформація щодо методики формування патологічної моделі, яка б дозволяла відтворити цю модель іншими дослідниками;
- для оцінки неврологічного дефіциту автором використана шкала stroke-index С.Р. McGrow, а не більш специфічні напр., шкала mNSS (Modified Neurological Severity Scores).

5. У третьому розділі відсутня інформація щодо кількості тварин у групах, а також дані про рівні білка S100b, на які робить посилання автор у другому розділі (с.106). Вважаю, що дотепно б було надати інформацію, щодо клінічних ознак ЧМТ у перші хвилини після її формування, а також візуальних морфологічних змін у місці нанесення травми.

6. У восьмому розділі відсутня інформація щодо досліджень на ізольованих мітохондріях, процедура виділення яких детально описана у другому розділі. У підрозділі 8.4 варто було надати порівняльні дослідження двох лікарських форм для обґрунтування запропонованої назальної форми.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Чим викликана необхідність створення нової моделі ЧМТ і чим вона різниться від класичної за *A. Marmarou*, насамперед за оцінкою ступеня тяжкості перебігу? Еквівалентом якої з форм ЧМТ може бути запропонована Вами модель? Водночас, чому для доклінічної оцінки ефективності дослідного засобу Ви використали модель формування субарахноїдального крововиливу?



2. Обґрунтуйте необхідність створення назальної форми адемолу, зважаючи на наявність парентеральної форми з доведеною Вами експериментальною ефективністю і практичними рекомендаціями щодо її використання у гострий період ЧМТ.

3. Яка мета визначення бета-адреноблокуючої активності адемолу і її роль у нейропротекції? Які передумови спонукали до її дослідження? Чи спостерігали Ви клінічні ознаки блокади бета-адренорецепторів під час експерименту?

4. З якими механізмами може бути пов'язаний встановлений Вами центральний антистероїдний ефект Адемолу?

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** З усього вищевикладеного можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота «Фармакологічне обґрунтування використання модулятора NMDA-рецепторів в якості церебропротектора при черепно-мозковій травмі (експериментальне дослідження)», що представлена до захисту, є закінченою науковою працею, в якій досягнута основна мета та вирішені задачі дослідження, і відповідає вимогам відповідно чинним вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України №1197 від 17 листопада 2021 року, а її автор, Семененко Святослав Ігорович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія (медичні науки).

Офіційний опонент,  
Декан медичного факультету,  
професор кафедри фармакології,  
загальної та клінічної фармації  
Дніпровського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



Володимир ЖИЛЮК

*С.у*

*Ученый секретар  
к.б.и.н., доцент  
С.ЕГОРОВА*

