

## Відгук

офіційного опонента, зав. кафедрою фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, проф. Яковлевої Лариси Василівни на дисертаційну роботу Жукової Надії Олександрівни «Експериментальна фармакокінетика 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-она(етоксоzepама)», представленій до спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

**Актуальність теми.** Зростання захворюваності в світі на психоневрологічні розлади сприяє розвитку напрямків пошуку і дослідження нових транквілізаторів у різних класах хімічних сполук, у тому числі серед похідних бенздіазепіну. У фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України (ФХІ НАН України) протягом декількох десятиліть проводяться дослідження по створенню нових анксиолітичних засобів серед похідних 1,4-бенздіазепіна, які на певному етапі привели до створення і впровадження трьох нових вітчизняних лікарських засобів: високоефективного транквілізатора, протисудомного і снодійного препарату - «Феназепам»; денного транквілізатора «Гідазепам»; снодійного засобу «Левана УС».

На даний момент серед похідних 3-алкокси- та ацилокси-1,2-дигідро - 3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів знайдені речовини, що викликають не тільки теоретичний, а і практичний науковий інтерес. Так, похідне під умовною назвою «етоксоzepам» стало основним об'єктом дослідження дисертаційної роботи Жукової Надії Олександрівни.

**Зв'язок з науковими програмами, планами та темами.** Матеріали дисертації є фрагментами науково-дослідної роботи відділу фізико-хімічної фармакології ФХІ НАН України та виконані в рамках тем: «Структура, селективність зв'язування з біомішенями та активність сполук,

які мають нейротропну, імунотропну та антитромботичну активність» (№ держреєстрації 0112U003037). Строки виконання роботи: 1-кв 2012р--4-кв 2016р. Виконується за постановою НАН України від 21.06.2011р., протокол №4. «3-Заміщені 1,4-бенздіазепіни як перспективні знеболюючі та протизапальні засоби (№ держреєстрації 0114U002761). Строки виконання роботи: 2-кв 2014р--4-кв 2016р. Виконується за розпорядженням Президії НАН України від 18.03.2014р № 169. Дисертант є співвиконавцем цих тем.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 154 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, 7 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, який включає 44 джерела кирилицею та 81 джерело латиною. Дисертація ілюстрована 32 рисунками та 27 таблицями.

**Вступ** характеризується загальноприйнятим порядком викладення матеріалу. На початку автор ґрунтовно охарактеризував актуальність обраної теми, про що свідчать посилання літератури, які підтверджують збільшення психічних та неврологічних захворювань та необхідність створення нових анксиолітиків, що обґрунтовує подальше дослідження нових похідних бенздіазепіну. Далі автор логічно описує етоксозепам як перспективний об'єкт для подальших досліджень його фармакокінетики та створення на його основі вітчизняного ефективного анксиолітичного засобу. У вступі також чітко сформульовані мета та задачі дослідження, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів. Наведено інформацію щодо публікацій та апробації результатів досліджень.

В **огляді літератури** наведені дані про історично перші транквілізатори, похідні бенздіазепіну – хлордіазепоксид (лібріум, еленіум, 1959 рік) та його аналог – діазепам (седуксен, валіум, 1960). На сьогоднішній день більше 30 похідних бенздіазепіну у всьому світі є лікарськими засобами. У зв'язку з виразною ефективністю та різноманіттям клінічного спектру дії транквілізатори бенздіазепінового ряду практично витиснули із застосування

інші, менш ефективні засоби, які раніше використовувались. З часом, значно розширилися показання до застосування бенздіазепінів у клінічній та амбулаторній практиці лікування неврозів та неврозоподібних станів (тривоги, пригніченості, розумової та фізичної стомлюваності, головного болю та таке ін.), деяких форм шизофренії, епілепсії, депресивних станів, алкогольних та наркоманійних абстинентних явищ, судинних психозів, психопатій, різних дієнціфальних синдромів та криз з вегетативними порушеннями. Поряд з тим, транквілізатори цього ряду успішно використовуються у неврологічній практиці при комплексній терапії судомних станів різної етіології, м'язової ригідності та спастичних явищах, а також в інших галузях медицини – терапії, хірургії, акушерстві, гінекології та дерматології.

Фармакодинаміка похідних бенздіазепіну характеризується чотирма основними ефектами: анксиолітичним, седативним, снодійним і протисудомним, які і лежать в основі всіх вищеописаних показань до застосування.

Порівняльний аналіз особливостей фармакодинаміки похідних бенздіазепіну за даними літератури показав, що найбільш виразну активність в експерименті вони виявляють за тестом антагонізму до каразолу, що характеризує транквілізуючий і протисудомний ефекти. Другим тестом, на якому вони також виявляють активність, є потенціювання гексеналового сну. Із збільшенням дози проявляється седативний ефект та міорелаксація. Серед відомих лікарських засобів найбільш ефективно потенціює гексеналовий сон нітразепам, що є провідним в його фармакодинаміці. У діазепаму найбільш вибірково проявляється анксиолітичний ефект і тільки при збільшенні дози виявляються протисудомні, седативні та міорелаксантні ефекти. Оксазепам виявляє менш виразну активність у порівнянні з діазепамом. Останній є також найбільш ефективним засобом в умовах зовнішнього гальмування.

В умовах «конфлікту» найбільш ефективним препаратом є засіб з гіпно-транквілізуючим профілем дії – нітразепам.

Транквілізатори здатні також змінювати вироблені оперантні рефлекси. Міорелаксантні ефекти характеризують головним чином побічну дію речовин цього типу, що розвиваються при більш високому рівні доз.

Таким чином, порівняльне вивчення транквілізаторів бенздіазепінового ряду дозволило виявити декілька основних видів фармакодинаміки, не об'єднаних спільним механізмом, а навпаки пов'язаних з впливом на різні відділи мозку: мигдалеподібний комплекс лімбічної системи (анксіолітичний), ретикулярну формацію стовбура головного мозку та неспецифічні ядра таламуса, гіпоталамуса (седативний і снодійний), гіпокамп (протисудомний).

Автор наводить дані про особливості розвитку залежності від транквілізаторів бенздіазепінового ряду. Тривале введення у постійних дозах діазепаму (30 мг/кг внутрішньо) та хлордіазепоксиду (40 мг/кг внутрішньо) щурам не викликало помітного розвитку звички до транквілізаторів, за методикою конфліктної ситуації. При цьому толерантність до порушення координації рухів та пригнічення орієнтовних рефлексів при аналогічних умовах досліду було виражено в значній мірі.

Виходячи з ліпофільності бенздіазепінів їх елімінація здійснюється за допомогою екскреції та метаболізму. Біотрансформація (метаболізм) похідних 1,4-бенздіазепіну відбувається за декількома паралельними й послідовними напрямками та каталізуються низкою відповідних ферментатів. Для більшості 5-аріл-1,4-бенздіазепінів основними процесами метаболізму є  $N^1$ -деалкілування (усунення алкільної групи) та  $C^3$ -гідроксилювання (окиснення метиленової групи).

Автор також наводить вже встановлені фармакологічні та фармакокінетичні властивості тієї групи похідних 3-гідрокси-, 3-ацилокси та алкокси-1,2-дигідро-3н-1,4-бенздіазепін-2-онів, до якої відноситься об'єкт дослідження даної дисертації – етоксозепам.

На підставі вивчення зв'язку між структурою і нейротропними властивостями 1,2-дігідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів було зроблено припущення про те, що фармакофором є амінобензофенонімінний фрагмент.

Основним метаболітом усіх досліджених сполук є 3-гідроксипохідні, які шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою утворюють глюкуроніди в мозку, крові, печінці та нирках дослідних тварин. Найбільша їх кількість спостерігається в головному мозку та печінці. Збільшення їх кількості корелює з довжиною бічного радикалу і, як наслідок, підвищенням ліпофільності естеру, що призводить також до пролонгованого в часі вмісту цих сполук в тканинах головного мозку.

Аналіз літератури показав необхідність визначення фармакокінетичних показників 3-заміщених похідних БД для створення відповідних інноваційних лікарських засобів, що і стало темою даної дисертації

У розділі «**Матеріали та методи**» наведений об'єкт дослідження:  $^{14}\text{C}$ -етоксозепам, що має радіоактивну мітку, а також експериментальні миші та щури, у яких вивчали метаболізм, всмоктування, розподілення та виведення етоксозепаму. Детально наведені методи екстракції вихідної сполуки та її метаболітів із різних органів експериментальних тварин та формули, за якими проведені позрахунки фармакокінетичних показників. Останні визначали при двох шляхах введення  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму: внутрішньовенному та інтрагастральному. Визначали як ліпофільні метаболіти етоксозепаму, так і гідрофільні глюкуронові кон'югати. Дослідження проводили як в умовах *in vitro*, так і *in vivo*. Визначали склад метаболітів, константу швидкості елімінації, час напіввиведення з організму, об'єм розподілу, кліренс крові, що характеризує швидкість очищення організму від етоксозепаму та умовно відповідає тій частині об'єму розподілу, яка звільняється від препарату за одиницю часу.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням критерію Стюдента –  $t$ , рівень достовірності приймали

$p \leq 0,05$ . Дослідження проведені на 280 білих безпородних мишах та 20 білих безпородних щурах. Використані хімічні методи, фізичні методи, математичні розрахункові підходи до визначення фармакокінетичних показників, моделювання процесу всмоктування, метаболізму та виведення з організму етоксоzepаму.

Більшість хімічних методів модифіковані (адаптовані до даного дослідження), так як фармакокінетичні характеристики етоксоzepаму, наведені в даній дисертаційній роботі вивчались вперше.

**Третій розділ**, присвячений описанню методів синтезу молекули етоксоzepаму, в основі якого є конденсація ароматичних компонентів з різними похідними  $\alpha$ -амінокислот. Другий шлях синтезу включає введення у реакцію мічених похідних гліцину. Третім шляхом включення радіоактивного ізотопу у молекулу 1,4-бенздіазепіну є приєднання мічених фрагментів (метил, ацетил) вже після конденсації діазепінового циклу.

Після синтезу молекули  $^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму було проведено її аналіз за допомогою ЯМР-спектроскопії, мас-спектроскопії та ІЧ-спектроскопії. Встановлено, що синтезований зразок  $^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму за своїми фізико-хімічними характеристиками (ЯМР-, ІЧ-, мас-спектри) відповідає нерадіоактивному зразку, а питома активність ( $0,199 \pm 0,001$  Кю/моль ( $0,7$  ГБк/моль)) та радіохроматографічна чистота ( $96,2$  %) дозволяють використовувати його для подальших фармакокінетичних досліджень.

У **четвертому розділі**, що присвячений описанню власних досліджень, як і третій розділ, представлені результати вивчення адсорбції етоксоzepаму у шлунково-кишковому тракті лабораторних мишей. Автором встановлена ентерогепатична рециркуляція етоксоzepаму після внутрішньовенного введення. На підставі зміни вмісту радіоактивного матеріалу у різних відділах ШКТ запропоновано наступну схему надходження загальних радіоактивних продуктів до певних відділів ШКТ та їх подальший транзит.

Головними відділами ШКТ, що приймають участь у процесах масопереносу, є тонка (2) та товста (3) кишки, у яких відбуваються секреція з системного кровообігу, зворотне всмоктування та власне транзит радіоактивного матеріалу між відділами ШКТ. Близько 14% введеної дози етоксозепаму піддається ентерогепатичній рециркуляції. На підставі розрахованих параметрів було створено запропоновану модель процесу масопереносу загального радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ після внутрішнього введення. Запропонована модель з високим ступенем достовірності ( $r=0,8-0,86$ ) описує зміну вмісту продуктів етоксозепаму у відповідних відділах ШКТ.

Після інтрагастрального введення етоксозепам повністю та швидко всмоктується з ШКТ, у дистальному відділі якого (пряма кишка) реєструється не більше ніж  $0,168 \pm 0,005$  % від дози, яку введено. «Вікнами всмоктування» є тонка та товста кишка, з яких відбувається швидка абсорбція сполуки до системного кровообігу).

**П'ятий розділ** дисертації присвячений результатам вивчення взаємодії етоксозепаму з молекулами органів та тканин мишей.

Після введення  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму встановлено, що підвищення його концентрації у печінці та плазмі крові відбувається пропорційно введенню доз в інтервалі 1-10 мг/кг, тоді як із підвищенням дози спостерігається відхилення процесів його розподілу в організмі від лінійних. Встановлена зміна питомого вмісту вільної сполуки у хлороформних екстрактах головного мозку та визначена максимальна швидкість метаболізму у цій тканині в умовах *in vivo*.

В умовах *in vivo* визначені основні параметри зв'язування  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму з білками плазми крові та встановлено, що в його адсорбції приймають участь два центра зв'язування із незначними розбіжностями у величинах констант дисоціації ( $K_{d1} = 1,1 \pm 0,1$  нмоль/см<sup>3</sup> та  $K_{d2} = 3,9 \pm 0,5$  нмоль/см<sup>3</sup> відповідно) та слабкою кооперативністю між ними.

**Шостий розділ** дисертаційної роботи Надія Олександрівна присвятила описанню фармакокінетичних параметрів розподілу етоксоzepаму по органах та тканинах при його різних шляхах введення експериментальним тканинам.

Співвідношення вмісту радіоактивного матеріалу в крові та плазмі знаходиться на майже однаковому рівні з показниками гематокриту, та підтверджує відносну швидкість перебігу процесу масопереносу між кров'ю та внутрішніми органами. Вміст вільного ліпофільного радіоактивного матеріалу у мозку та печінці складає 60-85 % від загального вмісту радіоактивних продуктів. Наявність одного піку вихідної сполуки на хроматографах хлороформних екстрактів свідчить про незначну кількість вільних мінорних метаболітів у цих органах. Фармакокінетичний профіль  $^{14}\text{C}$ -етоксазепаму після внутрішньовенного введення має однофазний характер, описується однокамерною фармакокінетичною моделлю, а елімінація є досить повільною (час напівелімінації для крові  $12,2 \pm 0,46$  год).

Після інтрагастрального введення найбільший вміст загальних радіоактивних продуктів реєструється у жировій тканині. Залежно від органу чи тканини (мозок, печінка, кров) значно розрізняється відсотковий вміст суми ліпофільних метаболітів, сягаючи максимуму у печінці, тоді як у крові це співвідношення залишається сталим. Фармакокінетичний профіль  $^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму після його інтрагастрального введення зберігає характерні особливості профілю після внутрішньовенного введення.

Після внутрішньовенного введення  $^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму у незмінному вигляді в організмі циркулює від 30 до 50 % вихідної речовини, тобто ступінь біотрансформації складає 50-70 %. Навпаки, при інтрагастральному введенні до визначених внутрішніх органів потрапляє від ~40 до 60 % речовини від загальної її кількості, що надійшла до внутрішнього середовища, тобто, ступінь біотрансформації речовини при даному шляху введення зменшується, що й визначає високу ступінь біодоступності незмінної сполуки.



Елімінація етоксозепаму описана у **сьомому розділі** дисертаційної роботи. В умовах *in vitro*  $^{14}\text{C}$ -етоксозепам піддається метаболізму, результатом якого є елімінація алкоксильного радикалу з положення 3 гетерокільця. Виведення гідрофільних метаболітів є переважним процесом екскреції етоксозепаму після його внутрішньовенного введення як із сечею, так й з калом, наявність радіоактивного матеріалу у якому обумовлена наявністю кишково-печінковій циркуляції та утворенням здебільшого метильованих метаболітів. Характерною особливістю екскреції  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму після його інтрагастрального введення є присутність у хроматографах хлороформних екстрактів як сечі, так й калу чіткого піку, що відповідає незмінній речовині.

Загалом, екскреція  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму з організму мишей є моноекспоненційним процесом, швидкість якого практично однакова як після внутрішньовенного, так й після інтрагастрального введення. Відносна кількість глюкуронових кон'югатів та негідролізуємих водорозчинних метаболітів, що виводяться із сечею після внутрішньовенного та інтрагастрального введення, є майже незмінною. При інтрагастральному введенні загальна кількість ліпофільних метаболітів, що виводяться, є більша, ніж при внутрішньовенному як за рахунок зменшення його метаболізму, так й внаслідок можливого зменшення всмоктування з ШКТ.

У розділі **«Узагальнення та аналіз отриманих результатів»** автор чітко викладає результат усіх проведених досліджень, що повністю вимальовує фармакокінетичний профіль етоксозепаму. Останній переважно всмоктується в кишківнику, зв'язується з альбумінами крові, має незначний (14%) об'єм ентерогепатичної рециркуляції, має однокамерну модель розподілення, визначається у печінці, мозку та крові. Метаболізується з виведенням радіоактивної мітки з молекули. Метаболіти та незмінена сполука виводиться з сечею та калом. При написанні цього розділу автор продемонстрував наукову ерудицію, аналітичне мислення та здатність робити висновки.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність**

Дисертація Жукової Н.О. виконана на сучасному науковому рівні із залученням адекватних методів дослідження. При проведенні досліджень використано достатню кількість лабораторних тварин. Наукові положення і висновки дисертаційної роботи засновані на методичних принципах, що відповідають поставленим завданням, є експериментально обґрунтованими і логічно випливають з отриманих результатів. Достовірність отриманих результатів підтверджує репрезентативність первинних даних, достатня кількість експериментальних досліджень, оброблених з використанням відповідних методів статистики. Висновки і рекомендації, наведені у дисертаційній роботі, теоретично і експериментально обґрунтовані. Фактичний матеріал досить повно ілюстрований таблицями і рисунками. Достовірність результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на достатній кількості сучасних інформативних методів дослідження з використанням коректної статистичної обробки цифрового матеріалу. Усі теоретичні узагальнення і висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і повністю відображають закономірності, виявлені в процесі вивчення фармакокінетичних показників етоксоzepаму.

Зазначене дає підставу вважати, що наукові положення та висновки дисертації Жукової Н.О. є цілком обґрунтованими, узгодженими з метою і завданнями дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів** Розроблено систему методів, які забезпечують кількісну оцінку процесів всмоктування (абсорбції), розподілу, елімінації (метаболізму та екскреції) етоксоzepаму в умовах різного шляху уведення.

Вперше поєднанням методів радіохроматографічного та мас-спектрометричного аналізу доведена будова метаболітів  $^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму та визначені механізми їх утворення.

Вперше продемонстрована можливість елімінації радіоізотопної мітки алкоксильного радикалу у положенні 3 гетерокільця бенздіазепінів. Вперше оцінено ефективність цього процесу в умовах *in vitro* та *in vivo*.

Розраховані константи швидкості елімінації та кінетичні показники метаболізму етоксоzepаму та його метаболітів. Запропоновано кінетичні схеми транзиту  $^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму у шлунково-кишковому тракті мишей, всмоктування, розподілу та елімінації вихідної сполуки та метаболітів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Фармакокінетичні дослідження інноваційної сполуки етоксоzepаму є частиною доклінічної оцінки сполуки, що дає можливість обґрунтованому вибору доз для проведення 1-ї фази клінічних випробувань. Проведене дослідження дозволило розширити і поглибити уявлення про внесок різних замісників у фармакокінетичні властивості нових 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепіну.

На основі експериментальних досліджень обґрунтована доцільність подальшого пошуку і вивчення речовин з переважною аналгетичною дією серед 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепіну. Матеріали дисертаційного дослідження використані при розробці інноваційного аналгетика етоксоzepаму (протокол засідання науково-технологічної комісії № 7 від 15.05.2016 року, ТДВ «Інтерхім»).

Матеріали дисертаційного дослідження з визначення фармакокінетики інноваційних лікарських засобів впроваджені в роботу лабораторії фармакокінетики ДУ Інститут фармакології та токсикології НАМН України, лабораторії загальної фармакології з методологічною групою з фармакокінетики ДП «ДНЦЛЗ», кафедри фармакології Дніпропетровської державної медичної академії (протокол засідання кафедри № 6 від 17.02.2016 року).

Матеріали дисертаційної роботи є частиною методичних рекомендацій «Валідація біоаналітичного методу», що були затверджені на засіданні науково-експертної ради ДП «Державний експертний центр МОЗ України», протокол № 1 від 31.01.2013.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей, які опубліковані у наукових фахових журналах, затверджених МОН України, 6 тез доповідей у збірниках наукових робіт, 1 методичні рекомендації.

Автореферат за змістом відповідає суті дисертаційної роботи і в ньому відображені головні її положення.

### **Недоліки дисертації та автореферату по їх змісту та оформленню**

Істотні недоліки в дисертаційній роботі та авторефераті не виявлені. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення, хоча і не позбавлена деяких непринципових недоліків та дискусійних моментів:

1. В роботі зустрічаються помилки та невдалі вирази.
2. Поряд з помилками зустрічаються русизми.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли деякі дискусійні питання до автора:

**1.** Як було продемонстровано в експериментах *in vivo* та *in vitro*, метаболізм етоксозепаму з участю ензимів сімейства цитохрому P450 призводить до елімінації алкоксильного замісника з вихідної молекули. Виходячи з цього постає питання про те, у якому ступені слід враховувати вплив можливих індукторів або інгібіторів синтезу цих ензимів при можливій полі терапії для корегування дози етоксозепаму?

**2.** На підставі розрахованих кінетичних констант швидкості транзиту радіоактивного матеріалу вздовж ШКТ тонку та тосту кишку було визначено, як "вікна всмоктування" для етоксозепаму - тобто, ділянки, де процес адсорбції здійснюється з максимальною швидкістю. Чим взагалі може бути пояснена ця локалізація, адже досліджувана сполука є ксенобіотиком із низькою розчинністю у воді та не використовує системи активного транспорту?

3. Відомо, що речовини з високою ліпофільністю схильні до накопичення у жировій тканині, внаслідок чого розподіл цих сполук має двофазний характер та описується принаймні двокамерною моделлю розподілу. Етоксозепам за величиною  $\log P$  (3,005) є ліпофільною речовиною, але його розподіл в організмі описується однокамерною кінетичною схемою. Чим може бути пояснена ця невідповідність та чи притаманна вона лише досліджуваній сполуці?

4. Ви встановили наявність ентерогепатичної циркуляції  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму, які його характеристики забезпечують цю циркуляцію?

5. Чи стандартизували Ви експериментальних тварин за швидкістю метаболізму ксенобіотиків в печінці перед проведенням фармакокінетичних досліджень?

### **Висновки**

Дисертація Жукової Надії Олександрівни «Експериментальна фармакокінетика 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-она(етоксозепама)» є закінченою, самостійною науково-дослідною роботою.

Робота містить нові, раніше незахищені науково обґрунтовані положення з фармакології, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у вирішення актуальної науково-практичної задачі з фармакології, що полягає в експериментальному обґрунтуванні перспективності етоксозепаму, нового похідного 1,4-бенздіазепіну для подальшого вивчення з метою створення нового конкурентоспроможного транквілізатора, що відповідає сучасним вимогам до цього класу препаратів.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, а також обсягом досліджень, дисертаційна робота Жукової Надії Олександрівни «Експериментальна фармакокінетика 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-она(етоксозепама)», представлена до спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05

-фармакологія відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затверджено Постановою кабінету міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами), а дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія.

Завідувач кафедри фармакоелекономіки НФаУ,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
д. фарм. наук, професор

Л.В.Яковлева

