

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Подольського Іллі Миколайовича «Експериментальне обґрунтування застосування 3-N-R,R'-амінометилзаміщених похідних хінолін-4-онів як психотропних засобів», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми дисертаційної роботи. Клінічна депресія є без перебільшення проблемою планетарного масштабу – за сучасними оцінками ВООЗ депресивні розлади відзначають у понад 300 млн людей у світі. Незважаючи на давню історію дослідження депресивних та коморбідних розладів, які посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності сучасної людини та складають значну медико-соціальну проблему, ефективність фармакотерапії цих станів не можна вважати задовільною.

Антидепресанти в наш час застосовують досить широко, а в деяких країнах обсяги їх споживання з року в рік навіть зростають. Але їх ефективність досі залишається предметом обговорень і суперечок. Останні результати досліджень у наукометричних базах Cochrane Library, BMJ Best Practice і PubMed з пошуковими запитами «депресія» та «антидепресанти» у період 2009–2019 рр. лише додають сумнівів. Одним з основних невирішених питань клінічного застосування антидепресантів залишається їх безпечность за довготривалого застосування. Найчастіше побічними ефектами антидепресантів є порушення роботи шлунково-кишкового тракту, розлади сну і статева дисфункція, причому, останні два можуть залишатися у пацієнтів навіть після припинення лікування. Відміна антидепресантів у пацієнтів часто призводить до розвитку абстинентного синдрому, прояви якого можна виявити ще кілька тижнів. Досить часто пізні ознаки абстинентного синдрому можна помилково розцінити як наближення рецидиву захворювання. За даними ряду досліджень симптоми абстиненції пацієнти продовжують відзначати у себе впродовж кількох місяців після відміни антидепресантів. Пом'якшити ці прояви

можна шляхом повторного застосування лікування, фактично закріплюючи залежність від певних препаратів.

Пошук нових лікарських речовин антидепресивної дії вимагає глибинного розуміння патогенезу депресії для окреслення можливих мішеней фармакотерапевтичного впливу. Теорії патофізіології депресій пройшли тривалий еволюційний шлях розвитку від теорії надлишку чорної жовчі Клаудіуса Галена до сучасного стану, який базується на новітніх нейробіологічних уявленнях відносно зв'язку нейромедіаторних систем мозку з процесами нейропластичності та нейрогенезу в окремих структурах мозку, з урахуванням впливу таких системних факторів, як стрес, запалення тощо. Сучасні наукові уявлення щодо механізмів розвитку депресивних розладів створюють підґрунтя для ефективного пошуку нових лікарських сполук антидепресивної дії.

Таким чином, розробка та впровадження в медичну практику більш ефективних та безпечних антидепресантів, без сумніву, є нагальною проблемою сучасної фармакології, а вищевикладене обґрунтовує актуальність теми дисертаційного дослідження І. М. Подольського, яке присвячене вирішенню цієї наукової проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано у межах науково-дослідних програм Національного фармацевтичного університету МОЗ України у рамках теми «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956, 2014–2023 pp.).

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами власних досліджень дисертант уперше теоретично обґрунтував та експериментально довів можливість підвищення ефективності та безпечності лікування депресивних розладів та коморбідних захворювань шляхом впровадження у медичну практику лікарських засобів на основі інноваційного активного фармацевтичного інгредієнта (атристаміну).

Проведені дослідження дали можливість дисертанту доповнити, систематизувати та узагальнити наукові дані щодо психофармакологічних

властивостей нового класу біологічно активних речовин (3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів), виявити зв'язок між хімічною структурою досліджених представників зазначеного ряду сполук та спектром їх психотропних ефектів. Автором вперше встановлено умовно ефективну дозу сполуки-лідера (атристаміну), оцінено динаміку розвитку основного (антидепресивного) ефекту за багаторазового введення та досліджено його хронофармакологічні особливості.

Проведені дослідження дали можливість визначити ноотропні, антигіпоксичні, актопротекторні, церебропротекторні та аналгетичні властивості атристаміну. Дисертантом вперше визначено особливості впливу сполуки-лідера на фази пам'яті, ефективність навчання тварин та їх здатність до зберігання енgram просторової пам'яті. Також дисертантом отримано нові дані щодо церебропротекторних властивостей атристаміну на моделі ЧМТ легкого ступеня. Вперше виявлено аналгетичний ефект атристаміну на моделі теплової імерсії хвоста мишей, доведено участь опіоїдергічного та адренергічного компонентів у його механізмі. За оригінальним протоколом дослідження засвідчено відсутність у досліджуваної сполуки здатності викликати фізичну залежність. Okрім цього, доведено антиалкогольні властивості атристаміну, встановлено його позитивний модулювальний вплив на поведінкові ефекти кофеїну, відсутність проконвульсивної дії та здатності потенціювати пригнічувальну дію барбітуратів.

Автором у дисертаційній роботі вперше досліджено можливі механізми як основного, так і супутніх ефектів атристаміну. Із застосуванням відповідних моделей шляхом фармакологічного аналізу одержано нові наукові дані щодо взаємодії досліджуваної сполуки із серотонін-, дофамін- та адренергічною системами головного мозку мишей.

Дисертантом уперше встановлено показники гострої токсичності атристаміну за внутрішньошлункового шляху введення на двох видах тварин (миші та щури), а також доведено його безпечності за багаторазового введення (28 днів) в умовно ефективній дозі 100 мг/кг.

Методами комп'ютерного прогнозування та моделювання вперше отримано дані щодо ймовірних мішеней атристаміну в нейромедіаторних системах (транспортери та рецептори серотоніну, дофаміну та норадреналіну), які можуть брати участь у механізмах ефектів як первинної, так і вторинної фармакодинаміки, а також можливих шляхів метаболізму досліджуваної речовини в організмі людини.

Окремим здобутком є те, що автором запропоновано вдосконалення методичних підходів до експериментального дослідження здатності хімічних речовин викликати фізичну залежність. З метою контролю власних нейротропних ефектів індуктора абстиненції (налоксону для опіоїдергічних сполук) дисертантом уперше запропоновано обов'язкове формування в досліді додаткової групи тварин.

Практичне значення отриманих результатів. Під час виконання дисертаційного дослідження автором удосконалено методичні підходи до вивчення здатності хімічних речовин викликати фізичну залежність. Доведено, що налоксон (5-10 мг/кг) дозозалежно викликає блефароптоз і здригання голови, що можуть помилково трактуватись як опіоїдна абстиненція. Отже, дисертантом запропоновано при дослідженні адиктивного потенціалу опіоїдергічних сполук та їх здатності викликати фізичну залежність формувати додаткову групу тварин з метою контролю власних ефектів індуктора абстиненції налоксону. Цей фрагмент дослідження узагальнено в створених за участі дисертанта методичних рекомендаціях «Методичні рекомендації з експериментального вивчення адиктивного потенціалу хімічних речовин та їх здатності викликати фізичну залежність».

Також результати дисертаційної роботи обґрунтують можливість підвищення ефективності та безпечності лікування депресивних розладів шляхом впровадження у медичну практику вітчизняних лікарських засобів на основі інноваційного активного фармацевтичного інгредієнта 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону як антидепресанта з ноотропними, церебропротекторними, антигіпоксичними, актопротекторними та аналгетичними властивостями та низькою токсичністю. Це підтверджено

інформаційним листом про нововведення у сфері охорони здоров'я № 55-2020 «Інноваційні перспективи впровадження у медичну практику 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону як сполуки, що чинить антидепресивну та ноотропну активності», а патентом України на винахід № 102900 «Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії» висвітлено вперше виявлені нейротропні ефекти вторинної фармакодинаміки атрістаміну.

Результати роботи І. М. Подольського використано ПАТ «ХФЗ «Червона зірка». Вітчизняний виробник планує розробку та впровадження у виробництво лікарської форми для лікування депресивних розладів на основі атрістаміну, що засвідчено відповідним актом впровадження (№ 223/1 від 05.02.2020 р.). Окрім цього, результати досліджень впроваджено в науковий процес відділу фармакокінетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та науково-педагогічний процес кафедр фармакології низки ВНЗ України медичного профілю.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота І. М. Подольського має загальноприйняту структуру і складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 10 розділів (огляд літератури з 4 підрозділами, матеріали і методи дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів), висновків, списку використаних джерел, додатків. Анотації оформлено згідно з вимогами наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Обсяг основного тексту дисертації складає 281 сторінку. Робота проілюстрована 68 таблицями та 49 рисунками. Список використаних джерел містить 659 найменувань, з них 67 кирилицею та 592 латиницею. Таким чином, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до докторських дисертацій.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота починається з **анотації**, яка оформлена згідно з вимогами наказу № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

У **вступі** дисертаційної роботи наведено дані, що обґрунтують актуальність обраної теми із залученням сучасних даних наукової літератури, містять чітке формулювання мети та 9 завдань дослідження, а також об'єкта і предмета дослідження, коротко висвітлюють методи дослідження, характеризують наукову новизну і практичне значення його результатів. Презентовано дані щодо апробації результатів дослідження та публікацій, у яких вони висвітлені, а також щодо особистого внеску автора.

Огляд літератури (розділ 1) має складну, нелінійну структуру та складається з чотирьох підрозділів. У першому підрозділі дисерtant систематизує дані щодо розповсюдження психічних та неврологічних розладів. окреме місце автор відводить епідеміології депресивних розладів. У другому підрозділі дисерtant системно та детально описує сучасні теорії патогенезу депресій, особливо звертає увагу на складне перетинання нейромедіаторних систем та новітні терапевтичні мішені для пошуку інноваційних антидепресантів. Третій підрозділ огляду літератури присвячено систематичному аналізу джерел літератури щодо середньолетальних доз більшості відомих антидепресантів та основних представників інших груп лікарських засобів, що застосовуються для фармакотерапії захворювань ЦНС. Четвертий підрозділ є своєрідною зв'язувальною ланкою між попередніми власними дослідженнями дисертанта та безпосередньо дисертаційною роботою.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантом чітко окреслено об'єкти, що досліджувались, охарактеризовано препарати порівняння, фармакологічні анализатори та індуктори патологічних станів. Наведено загальний дизайн експерименту та детальний опис експериментальних моделей, що використовував дисерtant. Кількість використаних тварин (1205 мишей та 233 щури) при проведенні досліджень була достатньою для отримання обґрунтovаних результатів. Дотриманням міжнародних та національних біоетичних норм та принципів роботи з тваринами засвідчено відповідними висновками Комісії з біоетики НФаУ.

Автором використано фармакологічні, імуноферментні, біохімічні, функціональні, гематологічні, інструментальні, токсикологічні, гістологічні

методи досліджень, а також методи математичної статистики, комп'ютерного прогнозування та моделювання. Застосовані методи є адекватними поставленим меті та завданням дисертаційного дослідження та відповідають сучасному науковому рівню.

Результати власних досліджень наведено дисертантом у семи розділах.

У третьому розділі автор репрезентує результати скринінгових досліджень психо- та нейротропних властивостей нових 3-(N-R,R'-амінометил)-1Н-хінолін-4-онів, синтезованих з урахуванням виявленого у попередніх дослідженнях дисертанта зв'язку «хімічна структура – фармакологічна активність», а також похідних 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбоксамідів, які залучені до скринінгу як своєрідні аналізатори для виявлення фармакофорних структурних елементів основного ряду сполук. Систематизація та узагальнення результатів попередніх власних та представлених досліджень дали можливість автору за сукупністю виявлених ефектів обрати 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он (атристамін) для поглиблена фармакологічного вивчення. Okрім сполуки-лідера, дисертантом виявлено речовини, кожну з яких можна розглядати як окремий перспективний об'єкт для поглиблених фармакологічних досліджень.

У четвертому розділі наведено результати поглиблена дослідження антидепресивної дії сполуки-лідера – атристаміну на моделі резерпінової депресії у щурів. Показано, що досліджувана речовина достовірно зменшує ступінь гіпотермії, перевершуючи препарат порівняння іміпрамін, та зменшує блефароптоз. У тесті відкритого поля атристамін значно послаблює депримувальний вплив резерпіну на рівні іміпраміну. Також досліджено дозозалежність антидепресивного та антиамнестичного ефектів сполуки-лідера (атристаміну) і встановлено його умовно ефективну дозу (100 мг/кг) для поглиблена фармакологічного вивчення, оцінено динаміку розвитку основного ефекту за багаторазового введення та досліджено хронофармакологічні аспекти розвитку біологічної дії. Показано, що за багаторазового введення антидепресивний ефект атристаміну сягає достовірного рівня на четверту добу і продовжує посилюватись, на сьому добу виходить на максимальний рівень за усіма показниками іммобілізаційного

тесту Порсолта та надалі залишається стабільним. При хронофармакологічному дослідженні варіативності впливу на депресивну поведінку мишей в іммобілізаційному тесті Порсолта атрістамін викликає виразні добові коливання показників і лише вдень на 26,5 % достовірно зменшує загальний час іммобільності (маркер антидепресивної активності).

П'ятий розділ автор присвятив дослідженню можливих механізмів дії атрістаміну та вірогідних взаємодій з нейромедіаторними системами головного мозку. Шляхом фармакологічного аналізу на відповідних моделях одержано результати щодо взаємодії атрістаміну з серотонін-, дофамін- та норадренергічною системами головного мозку. Автором доведено, що атрістамін не посилює та не подовжує індуковане 5-гідрокситриптофаном «струшування голови», що вказує на відсутність впливу на активність моноаміноксидаз. Показано, що атрістамін послаблює галоперидолову каталепсію у мишей, особливо у першій та кінцевій часових точках дослідження за значним скорочення тривалості стану каталептичної нерухомості. При застосуванні L-діоксифенілаланіну як фармакологічного аналізатора показано, що тварини групи атрістаміну на ранніх стадіях розвитку гіперактивності мають результати, подібні до ефектів великої дози (500 мг/кг) аналізатора, що вказує на дофамінергічний механізм і відповідає збільшенню церебрального вмісту дофаміну, але через 30 хв ознаки зменшуються, наближаючись до ефектів дози L-діоксифенілаланіну 100 мг/кг. Атрістамін підвищує чутливість адренергічної системи, що доведено за посиленням викликаної клонідином агресивної поведінки і послабленням клонідин-індукованої депресії, яке відображається в тесті відкритого поля нормалізацією показників локомоторної та вертикальної дослідницької активності до рівня інтактних тварин та достовірно меншим зниженням суми всіх активностей. Під впливом атрістаміну в головному мозку інтактних мишей достовірно на 16,8 % знижується концентрація серотоніну, що свідчить на користь інгібування зворотного захоплення серотоніну, а також підвищується вміст дофаміну та адреналіну. Це відображає значний вплив досліджуваної речовини на вміст церебральних моноамінів. Отже, механізм антидепресивної дії атрістаміну

може включати інгібування зворотного захоплення серотоніну, а також посилення адрен- та дофамінергічних процесів.

У шостому розділі автор описує дослідження спектра супутніх нейротропних ефектів атристаміну, а саме ноотропні, антигіпоксичні, актопротекторні, церебропротекторні та аналгетичні властивості. Визначено особливості впливу досліджуваної сполуки на фази пам'яті (переважний вплив на фази консолідації пам'ятного сліду та його репродукції), просторову пам'ять та ефективність навчання тварин. Показано, що на тлі застосування атристаміну в умовах модельної ЗЧМТ покращуються не тільки поведінкові та когнітивні реакції тварин, а й гістоструктура головного мозку, ймовірно, за рахунок його впливу на системи ПОЛ-АОЗ та енергетичний обмін. Автором встановлено аналгетичну дію атристаміну на моделі соматичного болю, доведено участь опіоїдергічного та норадренергічного компонентів у її механізмі, але за відсутності у досліджуваної речовини адиктивного потенціалу та здатності викликати фізичну залежність.

Одним із важливих результатів цього фрагменту роботи стало створення перших в Україні методичних рекомендацій щодо доклінічного вивчення адиктивного потенціалу хімічних сполук та їх здатності викликати фізичну залежність. Встановлено, що налоксон (5-10 мг/кг) дозозалежно викликає симптоми, що можуть помилково трактуватися як опіоїдна абстиненція (блефароптоз, здригання голови). Тому для вдосконалення методичних підходів до експериментального вивчення здатності хімічних речовин викликати фізичну залежність пропонується формувати додаткову групу тварин з метою контролю власних ефектів індуктора абстиненції налоксону.

У сьомому розділі наведено результати дослідження взаємодії атристаміну з речовинами, що збуджують та пригнічують ЦНС. Автором показано, що атристамін не посилює ефекти низки речовин збуджувальної дії (тіосемікарбазид, стрихнін, кофеїн-бензоат натрію) та виявляє помірний антагонізм із депримуючими речовинами: тенденційно (на 18 %) збільшує час настання тіопенталового наркозу і зменшує його тривалість на 17 %, виявляє алкопротекторну активність за достовірним скороченням тривалості

етанолового наркозу на 19,2 %. Отже, небезпечних взаємодій атристаміну зі збуджувальними та пригнічувальними речовинами не виявлено.

Восьмий розділ присвячено дослідженню фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей атристаміну методами *in silico*. Із застосуванням методів комп’ютерного прогнозування автором встановлено, що молекула атристаміну з високою ймовірністю може інтенсивно метаболізуватись за участю ферментних систем цитохрому Р450. Основними шляхами біотрансформації можуть виступати ароматичне гідроксилювання, аліфатичне гідроксилювання, окиснювальне дезамінування, N-гідроксилювання та епоксидування. Найбільшої уваги заслуговує напрямок аліфатичного гідроксилювання, оскільки, на відміну від усіх інших шляхів, внаслідок цього прогнозується утворення генерації метabolітів (похідних кінуренової кислоти) з новими фармакологічними властивостями. За результатами рецепторно-орієнтованого гнучкого докінгу молекули атристаміну показано, що він може реалізовувати як основний антидепресивний ефект, так і супутні види біологічної дії шляхом зв’язування з транспортерами нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну), яке призводить до інгібування їх зворотного захоплення.

Дев’ятий розділ присвячено дослідженню показників безпеки атристаміну. За результатами вивчення гострої токсичності атристаміну експрес-методом за однократного в/ш введення мишам розраховано показник LD₅₀, який склав 6133 ± 568 мг/кг. У результаті дослідження гострої токсичності атристаміну за однократного в/ш введення щурам розраховано показник LD₅₀, який складає 4164 ± 309 мг/кг, що дає можливість віднести досліджувану сполуку за класифікацією Hodge та Sterner до IV класу (малотоксичних) речовин. Доведено, що щоденне внутрішньошлункове введення атристаміну впродовж 28 діб щурам у дозі 100 мг/кг не викликало достовірних відмінностей динаміки маси тіла, показників функціонального стану ЦНС, серця, сечовидільної та гепатобіліарної систем, загальних аналізів крові та сечі. Багаторазове введення атристаміну не впливало на коефіцієнти маси внутрішніх органів, не змінювало їх макроскопічний стан та гістоструктуру.

Отже, результати дослідження гострої та підгострої токсичності атристаміну на щурах доводять низьку токсичність досліджуваної речовини та безпечностю за її тривалого (28 днів) внутрішньошлункового введення в умовно терапевтичній дозі.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» присвячено ґрунтовній систематизації отриманих результатів. Автором проведено кореляції результатів власних досліджень з даними наукових джерел та обґрунтовано загальні висновки. Дисертант продемонстрував глибокі знання стосовно лікування депресивних розладів та коморбідних захворювань, а також особливостей як первинної, так і вторинної фармакодинаміки відомих антидепресантів. Автор представляє загальну логіку всього дослідження, чітко окреслює зв'язки між отриманими в різних експериментах результатами, а також висвітлює переваги досліджуваного активного фармацевтичного інгредієнта (атристаміну) перед наявними на цей час лікарськими засобами групи антидепресантів.

Висновки дисертації (у загальній кількості 11) аргументовані, відповідають поставленим завданням, логічно витікають із отриманих результатів, містять вагомі елементи новизни та практичного значення.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота І. М. Подольського виконана на сучасному науковому рівні із залученням адекватних методів дослідження та ґрунтуються на значному обсязі експериментальних даних. Застосовані дисертантом методичні прийоми дослідження дають можливість отримати об'єктивні результати, які повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. Достовірність отриманих результатів підтверджує достатня кількість експериментальних досліджень, опрацьованих з використанням відповідних методів математичної статистики. Усі теоретичні узагальнення і висновки дисертації І. М. Подольського експериментально обґрунтовані на підставі отриманих результатів власних досліджень.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи висвітлено у 37 роботах, з яких 22 статті в наукових спеціалізованих виданнях (з них 13 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 7 – у профільних закордонних журналах, що входять до міжнародних наукометрических баз, та 2 – в інших наукових виданнях), 12 тез доповідей, 1 патент України на винахід, 1 інформаційний лист, 1 методичні рекомендації.

Відповідність змісту роботи назві дисертації, паспорту спеціальності та вимогам МОН України до оформлення дисертації. Дисертаційна робота І. М. Подольського «Експериментальне обґрунтування застосування 3-N-R,R'-амінометилзаміщених похідних хінолін-4-онів як психотропних засобів» містить огляд літератури, результати досліджень, їх узагальнення та висновки, які повністю відповідають назві дисертації. Дисертаційна робота представляє завершене цілісне наукове фармакологічне дослідження інноваційного активного фармацевтичного інгредієнта 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) з метою створення ефективного та безпечноного антидепресанта з полімодальним впливом на ЦНС. Це підтверджує відповідність дисертації паспорту спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

Автореферат цілком відповідає тексту дисертації і повністю висвітлює усії положення та висновки.

Текст дисертації І. М. Подольського та автореферату написано українською мовою з дотримання наукового стилю. Дисертація за структурою, об'ємом, оформленням ілюстрацій, таблиць, посилань на джерела наукової літератури відповідає чинним вимогам до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук (наказ № 40 МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» від 12.01.2017 р.). Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає.

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

1. Чому при аналізі показників токсичності досліджуваної сполуки-лідера Ви застосовуєте класифікацію токсичності речовин Ходжа та Стернера, а не використовуєте більш сучасні, наприклад, К. К. Сидорова?

2. На Вашу думку, які структурні фрагменти молекули атристаміну мають «фармакофорну значущість» для реалізації як основного, так і супутніх психотропних ефектів?

3. Чому як препарат порівняння при дослідженні антидепресивних властивостей атристаміну Ви застосовуєте саме трициклічний антидепресант іміпрамін, а не препарати більш сучасних груп?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Здобутки дисертаційного дослідження є вагомим внеском у розв'язання актуальної наукової проблеми підвищення ефективності та безпечності лікування депресивних розладів шляхом впровадження у медичну практику інноваційних лікарських засобів на основі 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну).

Вважаю, що дисертаційна робота Подольського Іллі Миколайовича «Експериментальне обґрунтування застосування 3-N-R,R'-амінометилзаміщених похідних хінолін-4-онів як психотропних засобів» за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень, відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент,

завідувачка кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою

Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОН України,
доктор фармацевтичних наук професор

С. М. Марчишин

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрово-інформаційною роботою
Тернопільського національного
медичного університету

