**ВІДГУК**

офіційного опонента 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 МОЗ України, м. Харків на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Згідно з результатами епідеміологічних досліджень ВООЗ, станом на 2017 рік близько 970 млн. осіб по всьому світу страждають на ті чи інші психічні розлади, а захворюваність складає понад 330 млн. випадків на рік. Особливе місце у структурі показника поширеності психічних захворювань займають депресивні розлади – на них у світі страждають понад 260 млн. осіб. Слід підкреслити, що показник захворюваності на 2017 рік складав 258 млн. випадків, тобто за рік відбувається подвоєння показника поширеності. Це можна пояснити високою стресогенністю сучасного життя, оскільки доведеним фактом є велика роль гіперактивації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи загалом та підвищеного рівня кортизолу зокрема у патогенезі депресій, особливо великих депресивних розладів. Нажаль, з 2014 року ця ситуація особливо стосується психічного здоров’я населення України – станом на 2015 рік згідно з даними ВООЗ поширеність депресій в Україні є найвищою у світі та складає 6,31 випадків на 1000 населення країни.

Попри значний прогрес сучасної психотерапії в лікуванні депресивних та інших психічних розладів, фармакотерапія залишається основним методом контролю та корекції цієї групи захворювань. Більшість сучасних психотропних препаратів є достатньо ефективними, але особливістю їх клінічного застосування є довготривала, якщо не пожиттєва, терапія. Цей факт викриває проблему безпечності антидепресантів, анксіолітиків, нейролептиків та інших лікарських засобів за довготривалого застосування, що часто

перешкоджає успішному лікуванню. Отже, проблема розробки та впровадження у медичну практику більш ефективних та, головне, безпечних психотропних препаратів надовго залишиться актуальною проблемою сучасної фармакології. У зв'язку з вищевикладеним своєчасність та актуальність теми дисертаційної роботи Подольського І. М. не викликає сумнівів і відповідно має вагому наукову новизну та практичну значущість.

Автором сформульована мета дослідження, якій відповідають поставлені завдання, що разом відображають тему дисертації.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота І. М. Подольського структурована за класичним принципом у відповідності до вимог МОН України. Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», семи розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Обсяг дисертації 484 сторінки з урахуванням списку літературних джерел та додатків, обсяг основного тексту дисертації складає 281 сторінку. Робота ілюстрована 68 таблицями та 49 рисунками. Список використаних джерел містить 659 найменувань, із них 67 кирилицею та 592 латиницею.

**Основний зміст дисертації та його оцінка.**

У **вступі** викладено актуальність наукового напрямку, мета і завдання, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів та описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

**Огляд літератури** складається з чотирьох підрозділів. **Перший підрозділ** присвячений розповсюдженості психічних розладів у світі та статистиці захворюваності на них, що підкреслює актуальність проблеми удосконалення фармакотерапії захворювань зазначеної групи шляхом впровадження у медичну практику більш ефективних і, головне, безпечних лікарських засобів. **У другому підрозділі** автор робить акцент на

нейробіологічних механізмах розвитку депресії, оскільки вона є найбільш поширеним коморбідним розладом, своєрідним «загальним знаменником» значної кількості психічних та неврологічних захворювань, проявом декомпенсації нейромедіаторних систем та нейротрофічного потенціалу нейронів. В той же час показано, що кожну з розглянутих систем, залучених до патогенезу депресивних розладів, можна розглядати в аспекті її дерегуляції та участі у патогенезі будь-якого захворювання психічного або неврологічного спектру (шизофренії, тривожних розладах, хворобах Паркінсона та Альцгеймера, розладах харчової поведінки, розладах застосування лікарських засобів, епілепсії, розсіянному склерозі та ін.). **У третьому підрозділі** огляду літератури автором систематизовано та проаналізовано літературні дані щодо середньолетальних доз більшості відомих антидепресантів та основних представників інших груп психотропних засобів. **Четвертий підрозділ** є оглядом результатів попередніх власних досліджень автора, присвячених пошуку нових БАР серед похідних 3-(N-R,R′-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів, та засвідчує доцільність подальшого пошуку об’єктів для створення інноваційних засобів психо- та нейротропної дії.

У **розділі «Матеріали та методи дослідження»** чітко викладені методи дослідження, використані автором. Розділ дає уяву про об’єм та послідовність експериментів.

Автором використано наступні методи досліджень: фармакологічні (поведінкові тести; моделювання антероградної амнезії та когнітивних розладів М-холіноблокатором скополаміном, депресивних порушень – симпатолітиком резерпіном, пригнічення ЦНС – за допомогою етанолу та тіопенталу натрію, збудження ЦНС – кофеїном, судом – стрихніном та тіосемикарбазидом, ЧМТ легкого ступеня – вільним падінням вантажу, глобальної ішемії головного мозку – білатеральною каротидною оклюзією; фармакологічний аналіз із застосуванням налоксону, клонідину, пропранололу, галоперидолу, L-діоксифенілаланіну, 5-гідрокситриптофану), імуноферментні (визначення вмісту церебральних моноамінів), біохімічні (визначення показників крові та

сечі при дослідженні підгострої токсичності, ПОЛ-АОЗ та енергетичного обміну в гомогенаті головного мозку на тлі ЧМТ), функціональні (дослідження видільної функції нирок), гематологічні, інструментальні (ЕКГ), токсикологічні (визначення гострої та підгострої токсичності), гістологічні (дослідження гістоструктури СМК і кори мозочка головного мозку, серця, нирок, наднирників, печінки, селезінки, шлунка та гонад методами світлової мікроскопії), статистичні методи (розрахунок середніх та їх стандартних похибок, медіан та квартилів, оцінка міжгрупових відмінностей, кореляційний аналіз), методи комп'ютерного прогнозування та моделювання (гнучкий рецепторно-орієнтований докінг).

Використані методи є адекватними поставленим меті та завданням дисертаційного дослідження та відповідають сучасному науковому рівню. У фармакологічних дослідженнях представленої роботи використано 1438 лабораторних тварин різного виду та статі, що є достатнім для отримання обґрунтованих результатів.

У **третьому розділі** дисертації наведено результати скринінгових досліджень психо- та нейротропних властивостей нових 3-(N-R,R′-амінометил)-1Н-хінолін-4-онів та похідних 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбоксамідів. Систематизація та узагальнення результатів попередніх та представлених досліджень дозволили за сукупністю та виразністю виявлених ефектів обрати для поглибленого фармакологічного вивчення 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он (лабораторна назва «Атристамін»). За результатами проведених досліджень окрім сполуки-лідера автором виявлено речовини, які також можна розглядати як перспективні об'єкти для поглиблених досліджень.

**Четвертий розділ** присвячений поглибленому дослідженню антидепресивної дії сполуки-лідера – 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну). На моделі резерпінової депресії у щурів показано, що атристамін достовірно зменшує ступінь гіпотермії, перевершуючи препарат порівняння іміпрамін, та зменшує блефароптоз. У тесті відкритого поля атристамін значно послаблює депримувальний впливу резерпіну на рівні

іміпраміну. Також досліджено дозозалежність антидепресивного та антиамнестичного ефектів сполуки-лідера (атристаміну) і встановлено його умовноефективну дозу (100 мг/кг) для поглибленого 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 атристамін 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 атристаміну та вірогідних взаємодії з нейромедіаторними системами головного мозку. Шляхом фармакологічного аналізу на відповідних моделях одержано результати щодо взаємодії атристаміну з серотонін-, дофамін- та норадренергічною системами головного мозку. Автором показано, що атристамін не посилює та не подовжує індуковане 5-гідрокситриптофаном «струшування голови», що вказує на відсутність впливу на активність моноаміноксидаз. Показано, що атристамін 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 атристаміну 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. Атристамін підвищує чутливість адренергічної системи, що доведено за посиленням

викликаної клонідином агресивної поведінки і послабленням клонідин-індукованої депресії, яке віддзеркалюється в тесті відкритого поля нормалізацією показників локомоторної та вертикальної дослідницької активності до рівня інтактних тварин та достовірно меншим зниженням суми всіх активностей. Під впливом атристаміну 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 віддзеркалює значний вплив досліджуваної речовини на вміст церебральних моноамінів. Отже, механізм антидепресивної дії атристаміну може включати інгібування зворотного захоплення серотоніну, а також посилення адрен- та дофамінергічних процесів.

У **шостому розділі** автор описує дослідження спектру 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 закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) покращуються не тільки поведінкові та когнітивні реакції тварин, а й гістоструктура головного мозку, ймовірно, за рахунок його впливу на системи перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист (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 P450. 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 метаболітів (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 $LD_{50}$, який склав 6133±568 мг/кг. У результаті дослідження гострої токсичності атристаміну за однократного в/ш введення щурам розраховано показник $LD_{50}$, який складає 4164±309 мг/кг, що дозволяє 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 масові коефіцієнти 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 безпечність за її тривалого (28 днів) внутрішньошлункового введення в умовно терапевтичній дозі.

У **розділі "Аналіз та узагальнення результатів"** викладено логіку усього дослідження, проаналізовано та зіставлено одержані у різних розділах результати вивчення фармакодинаміки атристаміну та механізмів дії, проведено порівняльний аналіз отриманих даних для атристаміну та таких, що наявні у літературних джерелах для відомих антидепресантів, окреслено перспективні напрямки подальшого дослідження та впровадження досліджуваної речовини.

**Список використаних джерел** є повним, охоплює переважно іноземні сучасні джерела та класичні роботи, оформлення здійснено відповідно до діючих вимог щодо оформлення бібліографічних посилань.

Викладені у роботі положення стали основою для обґрунтованих **висновків** дисертації (у загальній кількості 11), що відповідають поставленій меті та завданням і випливають з результатів дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Дисертантом уперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено можливість

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). Доповнено, систематизовано та узагальнено наукові дані щодо психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R′-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів, виявлено зв'язок «хімічна структура – біологічна активність». Вперше досліджено дозозалежність антидепресивного та антиамнестичного ефектів сполуки-лідера (атристаміну) і встановлено його умовноефективну дозу для поглибленого фармакологічного вивчення, оцінено динаміку розвитку основного ефекту за багаторазового введення та досліджено хронофармакологічні аспекти розвитку біологічної дії.

Автором у дисертаційній роботі вперше досліджено можливі механізми дії атристаміну. Шляхом фармакологічного аналізу на відповідних моделях одержано нові наукові дані щодо взаємодії атристаміну з серотонін-, дофамін- та норадренергічною системами головного мозку.

Дисертантом уперше визначено спектр супутніх нейротропних ефектів атристаміну, а саме ноотропні, антигіпоксичні, актопротекторні, церебропротекторні та аналгетичні властивості. Визначено особливості впливу досліджуваної сполуки на фази пам'яті, просторову пам'ять та ефективність навчання тварин. Показано, що на тлі застосування атристаміну в умовах модельної ЧМТ 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. Вперше встановлено аналгетичну дію атристаміну на моделі соматичного болю, доведено участь опіоїдергічного та адренергічного компонентів у її механізмі, але за відсутності у досліджуваної речовини адиктивного потенціалу та здатності викликати фізичну залежність.

Виявлено антиалкогольну дію атристаміну, його модулювальний вплив на поведінкові ефекти кофеїну, відсутність у нього проконвульсивних властивостей та здатності потенціювати пригнічувальну дію барбітуратів.

Методами *in silico* одержано нові наукові дані щодо вірогідних мішеней атристаміну в нейромедіаторних системах, які можуть бути залучені до реалізації як основного, так і супутніх фармакологічних ефектів, а також можливих шляхів біотрансформації досліджуваної сполуки в організмі людини.

Вперше досліджено показники гострої токсичності атристаміну за внутрішньошлункового введення на двох видах тварин. Доведено безпечність досліджуваної речовини за тривалого (28 днів) багаторазового введення.

Особливо слід підкреслити, що автором запропоновано вдосконалення методичних підходів при експериментальному дослідженні здатності хімічних речовин викликати фізичну залежність, яке полягає в обов'язковому формуванні в досліді додаткової групи тварин задля контролю власних нейротропних ефектів індуктора абстиненції (налоксону для опіоїдергічних сполук).

**Практичне значення отриманих результатів.** Одержані в дисертаційній роботі результати обґрунтовують можливість підвищення ефективності та безпечності лікування депресивних розладів шляхом впровадження у медичну практику вітчизняних лікарських препаратів 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.

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» продемонстровано перспективи впровадження атристаміну як антидепресанта з ноотропними властивостями. Патентом України на винахід № 102900 «Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії» висвітлено вперше виявлені супутні нейротропні властивості атристаміну.

Автором удосконалено методичні підходи до вивчення здатності хімічних речовин викликати фізичну залежність, що узагальнено в методичних рекомендаціях «Методичні рекомендації з експериментального вивчення адиктивного потенціалу хімічних речовин та їх здатності викликати фізичну залежність».

Результати роботи І. М. Подольського використано ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», який планує розробку та впровадження у виробництво пероральної лікарської форми для лікування депресивних розладів на основі інноваційного активного фармацевтичного інгредієнту 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону під умовною назвою «Атристамін» (акт впровадження № 223/1 від 05.02.2020 р.). Результати досліджень впроваджені в науковий процес відділу фармакокінетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та науково-педагогічний процес кафедр фармакології 6 ВНЗ медичного та фармацевтичного профілю України.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота І. М. Подольського ґрунтується на значному обсязі даних експериментальних досліджень. Використані у роботі методи є адекватними поставленим завданням. Кількість проведених дослідів є достатнім для достовірної аргументації основних положень дисертаційної роботи. Засвідчено дотримання стандартизованих умов експерименту, вимог чинних методичних рекомендацій, використання адекватних статистичних методів. Результати викладено в значній кількості таблиць числових даних та рисунків. Їх ґрунтовно проаналізовано при зіставленні з даними наукової літератури. Виходячи з вищевикладеного, сформульовано адекватні узагальнення та зроблено висновки. Тому всі наукові положення та висновки дисертації можна вважати обґрунтованими і достовірними.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота містить результати експериментів, які виконувались здобувачем у рамках комплексної НДР НФаУ «Фармакологічне

вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956, 2014–2023 рр.).

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті.** Основні положення дисертаційної роботи висвітлено у 37 роботах, з яких 22 статті (у тому числі 8 робіт у закордонних журналах, 4 з яких реферуються у світових наукометричних базах Scopus та Web of Science), 1 патент на винахід, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та 12 тез доповідей. Результати дослідження було презентовано та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня.

Зміст автореферату витікає зі змісту дисертації і повністю висвітлює усі її положення та висновки.

**Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та автореферату.**

*В ході ознайомлення з представленою дисертацією виникли наступні зауваження:*

1. Рис. 6.2 краще було б перенести зі стор. 223 на 224.

2. Якщо вже дисертант згадував в тексті рисунок, то потім треба писати див. рис., це стосується рис. 6.5, рис. 6.6 (на стор. 234).

3. Рис. 6.10 повинен бути після згадки про нього.

4. На стор. 313, 314, 315 мало тексту.

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

1. Чому в табл. 3.3, 5.5, 6.17, 6.20, зустрічаються великі значення похибок?

2. Чому при вивченні впливу атристаміну на реакцію струшування голови, індуковану 5-HTP у мишей відсутній препарат порівняння?

3. Обґрунтувати вибір дози етилтіобензімідазолу 50 мг/кг (в/о) мишам в тесті «плавання з навантаженням».

4. Яку дозу атристаміну планується вводити людині, чи обговорено це питання з майбутніми виробниками на ПАТ «Хімфармзавод» «Червона зірка»?

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Ознайомлення з представленою роботою дозволяє зробити загальний висновок, що дисертація Подольського Іллі Миколайовича «Експериментальне обґрунтування застосування 3-N-R,R′-амінометилзаміщених похідних хінолін-4-онів як психотропних засобів» є самостійним завершеним науковим дослідженням, у якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають вагоме теоретичне та практичне значення для вирішення проблеми підвищення ефективності та безпеки лікування депресивних та коморбідних розладів шляхом впровадження у медичну практику інноваційного активного фармацевтичного інгредієнта. За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень зазначена робота 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.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ХНМУ
Підпис Т.О. Сирової засвідчую.
Загальний відділ
Секретар
Балабайченко Г.М.

Офіційний опонент,
завідувачка кафедри медичної та біоорганічної хімії
Харківського національного
медичного університету МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор Г. О. Сирова