

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0524U000301

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 05-09-2024

Статус: Підтверджена МОН

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ МОН №1721 від 10.12.2024,



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Семененко Святослав Ігорович

2. Svyatoslav I. Semenenko

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.01.28

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.03.05

Назва наукової спеціальності: Фармакологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 25-09-2024

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 41.600.01

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.34, 76.03.53

Тема дисертації:

1. Фармакологічне обґрунтування використання модулятора NMDA-рецепторів в якості церебропротектора при черепно-мозковій травмі (експериментальне дослідження)
2. Pharmacological substantiation of the use of NMDA-receptor modulator as a cerebroprotector in case of brain injury (experimental study)

Реферат:

1. Метою дослідження є експериментально обґрунтувати підвищення ефективності первинної церебропротекції при черепно-мозковій травмі, шляхом застосування модулятора поліамінового сайту NMDA-рецепторів адемоу за новим призначенням із подальшим встановленням нових фармакодинамічних аспектів впливу препарату на головний мозок. В основу роботи покладено результати фармакологічних, патофізіологічних, біохімічних, морфологічних, цитологічних, функціональних, експериментальних, інструментальних методів дослідження, власних спостережень церебропротекторної активності модулятора NMDA-рецепторів адемоу при черепно-мозковій травмі у щурів. Проведена розробка та стандартизація нової моделі черепно-мозкової травми різного ступеня важкості для скринінгу лікувальних властивостей різних фармакологічних засобів у щурів. Міжгрупове порівняння на 8 добу спостереження ефективності

лікування за показником летальності тварин із тяжкою ЧМТ свідчить, що адемом вірогідно переважав аналогічний ефект групи контролю та обох референт-препаратів в максимально їх ефективних церебропротекторних дозах за показником летальності. В дисертаційній роботі доведено, що 1-адамантилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид (адемом) є перспективним органопротектором із політропними властивостями блокатора N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів, захисні механізми якого пов'язані з усуненням енергодефіциту та метаболічного ацидозу, зменшенням набряку ГМ та нейродеструкції, корекцією антиоксидантно-оксидантної системи, зменшенням апоптозу, нормалізуючим впливом на обмін монооксиду азоту, збереженням цитоархітектоніки ГМ, що обґрунтовує його подальшу можливість застосування в клінічних умовах гострого періоду черепно-мозкової травми в якості первинного церебропротекторного агента. Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ тяжкого ступеня фармакологічним засобом адемомом, вірогідно краще амантадину сульфату сприяла підтриманню мозкового кровотоку на рівні максимально наближеному до вихідного, а також вірогідно перешкоджала падінню основних показників центральної гемодинаміки (артеріального тиску та центрального венозного тиску), при цьому ефективність адемому за показником об'ємної швидкості мозкового кровообігу краща в порівнянні з групою контролю та амантадину сульфату. Аналіз впливу курсового введення адемому на формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу в умовах модельної ЧМТ показав, що застосована фармакотерапія попереджувала наростання рівня кортизолу. Фармакотерапія досліджуваними розчинами в різній мірі зменшувала активність запальної реакції в тканинах травматично пошкодженому мозку. Встановлено, що адемом препарат із високою біодоступністю, яка забезпечує можливість внутрішньовенного введення. Адемом в достатній мірі проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, що є запорукою його нейропротекторної активності, а структурна подібність до α -адреноблокаторів та його афінність обумовлює лікворогіпотензивну дію похідного адамантану, що спричиняє зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску ($p < 0,05$). Застосування адемому сприяє достовірному зниженню летальності та інвалідації щурів з тяжкою ЧМТ в порівнянні з іншими первинними церебропротекторами, що становить інтерес для подальшого поглибленого вивчення його фармакологічних властивостей та оцінки безпечності на предмет придатності його застосування в клінічних умовах за новим призначенням. Експериментальними *in silico* та дериватографічними методами вивчено сумісність діючих та допоміжних інгредієнтів назальної лікарської форми. Встановлено, що компоненти дослідної форми сумісні між собою та можуть бути поєднані в одній рецептурі. Досліджено консистентні властивості назальної форми з адемомом. Доведено, що реологічні властивості характеризують рідку консистенцію, тому в якості упаковки доцільно використати флакон з піпеткою (назальною насадкою), одноразову крапельницю, пропелентну або безпропелентну упаковку. Опрацьовано екстемпоральну технологію виготовлення назальної форми з адемомом, яка матиме практичне значення для аптечних закладів з ліцензією на екстемпоральне виготовлення нестерильних лікарських засобів. Промислова технологія виробництва назального гелю з нейропротектором «Адемом» пройшла успішну апробацію ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ», перевірено відтворення методик технологічного регламенту та апробовано методики контролю якості. Включено до перспективного плану впровадження нових лікарських засобів на 2024-2026 роки.

2. The purpose of the study is to experimentally substantiate the increase in the effectiveness of primary cerebroprotection in case of craniocerebral trauma, by using the modulator of the polyamine site of NMDA-receptors ademol for a new purpose, with the further establishment of new pharmacodynamic aspects of the drug's effect on the brain. The work is based on the results of pharmacological, pathophysiological, biochemical, morphological, cytological, functional, experimental, instrumental research methods, own observations of the cerebroprotective activity of the NMDA receptor modulator ademol in craniocerebral trauma in rats. The development and standardization of a new model of craniocerebral trauma of various degrees of severity for screening the therapeutic properties of various pharmacological agents in rats was carried out. An intergroup comparison on the 8th day of observation of the effectiveness of treatment by the lethality index of animals with severe TBI shows that ademol probably prevailed the similar effect of the control group and both reference drugs in their maximum effective cerebroprotective doses by the lethality index. The dissertation proved that 1-

adamantylthioxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (ademol) is a promising organoprotector with polytropic properties of a blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, the protective mechanisms of which are associated with the elimination of energy deficiency and metabolic acidosis, reduction of brain swelling and neurodestruction, correction of the antioxidant-oxidant system, reduction of apoptosis, normalizing effect on nitrogen monoxide exchange, preservation of brain cytoarchitectonics, which substantiates its further possibility of use in the clinical conditions of the acute period of craniocerebral trauma as a primary cerebroprotective agent. Course medical therapy of rats with severe TBI with the pharmacological agent ademol, probably better than amantadine sulfate, contributed to the maintenance of cerebral blood flow at a level as close as possible to the initial level, and also probably prevented the fall of the main indicators of central hemodynamics (arterial pressure and central venous pressure), while the effectiveness of ademol for the indicator of volume velocity of cerebral blood circulation is better compared to the control group and amantadine sulfate. Analysis of the effect of course administration of ademol on the formation of steroid neurotoxicity according to the level of cortisol in the conditions of model TBI showed that the applied pharmacotherapy prevented the increase in the level of cortisol. Pharmacotherapy with the investigated solutions to varying degrees reduced the activity of the inflammatory reaction in the tissues of the traumatically damaged brain. It has been established that ademol is a drug with high bioavailability, which provides the possibility of intravenous administration. Ademol sufficiently penetrates through the blood-brain barrier, which is the key to its neuroprotective activity, and its structural similarity to α -adrenoblockers and its affinity determines the liquor-hypotensive effect of the adamantane derivative, which causes a decrease in increased intracranial pressure ($p < 0.05$). The use of ademol contributes to a significant reduction in mortality and disability in rats with severe TBI compared to other primary cerebroprotectors, which is of interest for further in-depth study of its pharmacological properties and safety assessment for the suitability of its use in clinical conditions for a new purpose. The compatibility of the active and auxiliary ingredients of the nasal dosage form was studied by experimental in silico and derivatographic methods. It was established that the components of the experimental form are compatible with each other and can be combined in one recipe. The consistent properties of the nasal form with ademol were studied. It has been proven that the rheological properties characterize a liquid consistency, so it is advisable to use a bottle with a pipette (nasal nozzle), a disposable dropper, propellant or propellant-free packaging. An extemporaneous technology for the production of a nasal form with ademol was developed, which will be of practical importance for pharmacies with a license for the extemporaneous production of non-sterile medicinal products. The industrial technology for the production of nasal gel with neuroprotector "Ademol" has passed the successful approval of LLC "MOBIL MEDICAL", the reproduction of the methods of the technological regulation has been checked and the methods of quality control have been tested. Included in the long-term plan for the introduction of new medicines for 2024-2026.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- 1. Оцінка нейропротективних властивостей адемола в умовах експериментальної черепно-мозкової травми / С. І. Семененко, О. А. Ходаківський, О. М. Семененко, О. О. Яковлева, Н. О. Семененко. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019. Т. 23, № 2. С. 209–211. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-04
- 2. Семененко С. І. Можливості фармакологічної корекції порушення вуглеводного обміну в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою Вісник Вінницького національного медичного університету.

2019. Т. 23. № 3. С. 372–376. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-05

- 3. Семененко С. І., Семененко А. І., Семененко І. Ф. Вплив амантадину сульфату на стан церебральної та центральної гемодинаміки при експериментальній черепно-мозковій травмі. Медицина невідкладних станів. 2019. № 6 (101). С. 106–110. DOI: 10.22141/2224-0586.6.101.2019.179607
- 4. Семененко С. І., Семененко А. І., Семененко О. М. Дослідження впливу амантадину сульфату на динаміку нейроапоптозу при експериментальній черепно-мозковій травмі. Медицина невідкладних станів. 2019. № 7 (102). С. 6–10. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.7.102.2019.180352>
- 5. Семененко С. І. Дослідження церебропротекторної ефективності адемолу та магнію сульфату на експериментальній моделі черепно-мозкової травми. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т. 18. № 3. С. 63–69. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.11>
- 6. Вплив введення амантадину сульфату на перебіг процесів оксидативного стресу в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою / С. І. Семененко, О. А. Ходаківський, Г. І. Хребтій, А. І. Семененко, А. В. Саєнко. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т. 18. № 4 (70). С. 67–73.
- 7. Семененко С. І. Порівняльний вплив адемолу, амантадину сульфату, магнію сульфату на неврологічний дефіцит та мнестичні функції у щурів із моделлю черепно-мозкової травми. Буковинський медичний вісник. 2019. Т. 23. № 4 (92). С. 108–115. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.4.92.2019.97>
- 8. Semenenko S. I., Khrebtii H. I., Semenenko A. I. Investigation of the impact of amantadine sulphate on certain pathogenetic mechanisms of traumatic brain injury. Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. 2019. № 4. P. 23–26. DOI:10.19221/201945
- 9. Дослідження впливу адемолу на обмін монооксиду азоту в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою / С. І. Семененко, А. І. Семененко, С. С. Поліщук, Л. А. Вознюк, О. М. Семененко. Медицина невідкладних станів. 2020. Т. 16. № 1. С. 85–88. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.16.1.2020.196934>
- 10. Вплив адемолу на рівень фактора некрозу пухлини p у головному мозку щурів з модельним травматичним ураженням мозку / С. І. Семененко, А. І. Семененко, С. С. Поліщук, Л. А. Вознюк, І. Ф. Семененко. Медицина невідкладних станів. 2020. Т. 16. № 4. С. 121–124. DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207941
- 11. Семененко С. І. Вплив адемолу на формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу в умовах модельної черепно-мозкової травми. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19. № 1. С. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.13>
- 12. Оцінювання впливу різних церебропротекторів на динаміку церебральної та центральної гемодинаміки при черепно-мозковій травмі в щурів / С. І. Семененко, О. А. Ходаківський, А. І. Семененко, О. М. Семененко. Запорізь. мед. журн. 2020. Т. 22. № 5. С. 622–626 (Web of Science). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214725>
- 13. Semenenko S. Evaluation of the effect of ademol on the dynamics of neuron-specific enolase in traumatic brain injury in rats / S. Semenenko, A. Semenenko, S. Malik, N. Semenenko, L. Malik. Georgian Medical News. 2020. № 5. P. 123–126 (Scopus).
- 14. Семененко С. І., Хребтій Н. І., Семененко А. І. Церебропротекторні властивості адемолу при черепно-мозкових травмах. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24. № 2 (94). С. 159–166.
- 15. The effect of ademol on the dna fragmentation of cerebral cortex cells in rats with experimental traumatic brain injury / S. Semenenko, A. Semenenko, H. Khrebtii, R. Bodnar, N. Semenenko. Georgian Medical News. 2021. № 9 (318). P. 143–146 (Scopus).
- 16. The influence of the course infusion of ademol on the pool of adenyl nucleotides and intermediates of carbohydrate exchange in the brain of rats with traumatic brain injury / S. Semenenko, A. Semenenko, N. Semenenko, O. Dobrovanov, D. Dmytriiev, M. Vidiščák. Lekársky obzor. 2021. 70. № 6. P. 212–215 (Scopus).
- 17. Семененко С. Особливості морфологічних змін у структурах головного мозку щурів в умовах модельної черепно-мозкової травми. Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т. 20. № 2 (76). С.

73–79. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.11>

- 18. Оцінка молекулярної мішені адемолу методом хемоінформатики / С. І. Семененко, А. І. Семененко, Р. Г. Редькін, І. Ф. Семененко. Медицина невідкладних станів. 2021. Т. 17. № 7. С. 37–41.
- 19. Evaluation of ademol molecular target by bioinformatics method according to criteria of liquidity of biodaccessibility and molecular docking / S. Semenenko, A. Semenenko, R. Redkin, O. Dobrovanov, D. Dmitriev, O. Semenenko, M. Vidišćák. Lekársky obzor. 2022. № 71 (1). С. 21–26 (Scopus).
- 20. Розробка рідкої лікарської форми для інтраназального введення на основі адемолу / С. І. Семененко, Б. С. Бурлака, К. А. Бурлака, О. М. Семененко. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2022. Т. 16. № 3. С. 205–213. <https://doi.org/10.33250/16.03.205>
- 21. Study of the Effect of Ademol on the Dynamics of S100 Protein in Rats with Traumatic Brain Injury / S. Semenenko, A. Semenenko, A. Saienko, N. Semenenko, N. Konovalova, Y. Babina, H. Nazarchuk. Journal of Pharmaceutical Research International JPRI. 2022. Vol. 34 (25A). S. 33–37 (Scopus). DOI: [10.9734/jpri/2022/v34i25A35945](https://doi.org/10.9734/jpri/2022/v34i25A35945)
- 22. The effect of ademol on the dynamics of s100 proteins in rats with traumatic brain injury / S. Semenenko, A. Semenenko, O. Dobrovanov, A. Saienko, N. Semenenko, D. Dmitriev, N. Konovalova. Lekársky obzor. 2023. № 72 (4). С. 164–166 (Scopus).
- 23. Development of a spectrophotometric technique for the quantitative determination of ademol / S. I. Semenenko, K. P. Miedviedieva, S. O. Vasiuk, B. S. Burlaka. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2023. Vol. 16. № 1. S. 28–32. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267437>
- 24. Evaluation of the Cerebroprotective Properties of Ademol-gel in the Analysis of Specific Indicators in the Open Field Test / S. Semenenko, I. Semenenko, B. Burlaka, I. Samura, N. Bukhtiyarova, V. Ryzhenko, O. Khromylova. Biomed Pharmacol Journal. 2023. 16(2). S. 1219–1227. (Scopus). DOI : <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2702>

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0112U001939; 0118U001903

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Нефьодов Олександр Олександрович

2. Olexander O. Nefedov

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Код за ЄДРПОУ: 02071091

Місцезнаходження: вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Беленічев Ігор Федорович

2. Igor F. Belenichev

Кваліфікація: д.б.н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Жилюк Володимир Іванович

2. Volodymyr I. Zhyliuk

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

VIII. **Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Рожковський Ярослав Володимирович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Рожковський Ярослав Володимирович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Петро Борисович Антоненко

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна