

Рецензія

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова **Тарана Іллі Васильовича** на дисертаційну роботу **Юхимчук Алли Володимирівни** на тему: *«Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)»*, представлену до захисту в спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.123, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України №61 від 03 червня 2024 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 10 від 31 травня 2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Персоніфікація лікування пацієнтів є надзвичайно важливою складовою медицини сьогодення. В поняття персоніфікації лікування входить не тільки якісна та доцільна діагностика захворювань, а й підбір оптимального режиму дозування лікарських засобів. З розвитком медицини та фармакології лікарі багатьох галузей медицини почали враховувати не тільки масу і вік пацієнтів, а й стать. З розвитком гендерної фармакології стало відомо, що фармакологічні ефекти та токсичність деяких лікарських засобів відрізняються у чоловіків та жінок. Тому нові дослідження в напрямку вивчення особливостей фармакодинаміки деяких лікарських засобів в залежності від статі є актуальними.

Проблематика лікування пацієнтів з ознаками холодової травми в Україні набула надзвичайної важливості з початком військових дій зі сторони країни агресора. В Україні майже шість місяців на рік існує ризик отримання холодової травми різного ступеня важкості у цивільного населення та особливо серед військових. Ступінь холодової травми визначає площа враження м'яких тканин,

яка залежить від часу дії холоду, натомість особливу роль в патогенезі розвитку ускладнень холодової травми відіграє саме система мікроциркуляторного русла. Так, від особливостей судинного гомеостазу залежить робота органів, які залучені в реалізацію захисту організму від холоду. Тому вивчення цих механізмів особливо необхідно для прогнозування розвитку ускладнень та вибору тактики лікування таких хворих. Наразі існують препарати з різних фармакологічних груп, які використовують для лікування наслідків холодової травми, однак питання про патогенетичну та персоніфіковану терапію лишається відкритим. Тому вкрай необхідним є пошук лікарських засобів, які мали б широкий профіль фригопротекторної дії зі здатністю покращувати роботу життєво необхідних органів та систем в організмі людини. Саме вирішенню цієї проблеми присвячена дисертаційна робота Юхимчук Алли Володимирівни.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Юхимчук А.В. виконана на сучасному науковому рівні та є завершеним науковим дослідженням, яке включає вивчення впливу статевих гормонів на виживання мишей на моделі ГЗО (гострого загального охолодження), впливу статті на швидкість мікроциркуляторного кровотоку за умови перенесеної холодової травми, впливу статті на систему коагуляційного та тромбоцитарного гомеостазу, а також вивчення впливу глюкозаміну гідрохлориду на біохімічні та морфологічні параметри стану периферичних судин. Наукова та практична доцільність дисертаційного дослідження підтверджена ретельним аналізом 237 наукових джерел, переважна кількість яких викладена в іноземних виданнях, що підтверджує зацікавленість проблематики даного дисертаційного дослідження у всьому Світі. В роботі чітко сформована мета, відповідно до поставленої мети чітко визначені завдання дослідження, обґрунтовано вибір та обсяг необхідних сучасних методів досліджень (фармакологічні, біохімічні, гемостазіологічні, електрофізіологічні, морфологічні, статистичні). Достовірність отриманих результатів підтверджена відповідними методами описової статистики. Висновки дисертаційного дослідження витікають з результатів проведених досліджень, є завершеними, чіткими та логічними. Отже, науковий рівень дисертації за поставленими

завданнями і використаними методиками досліджень передовим, сучасним і адекватним.

Високий науковий рівень роботи підтверджують наукові публікації здобувачки (5 статей у наукових фахових виданнях категорії В, серед яких 1 стаття у міжнародних науковому виданні, яке включене до наукометричної бази даних Web of Science, 4 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій).

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

В дисертаційному дослідженні Юхимчук А.В. вперше виконала дослідження статевих відмінностей судинної відповіді організму на гостре загальне охолодження, оцінила роль гонадальних гормонів у реалізації цих відмінностей та вивчила стать-специфічні особливості фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду в мишей та щурів за умов гострої холодової травми.

Автором підтверджено, що тривалість життя самок мишей за умов експериментальної гострої холодової травми вірогідно більша, ніж у самців та вперше показано, що кастрація самців збільшує показник виживаності, тоді як тривалість життя кастрованих самок мишей зменшується, порівняно зі статевозрілими тваринами. Використання глюкозаміну гідрохлориду статистично вірогідно подовжувало тривалість життя у тварин обох статей, однак його захисна дія була більш виразною у самців.

Дисертанткою доведено, що експериментальна холодова травма викликає статистично вірогідне погіршення кровопостачання відкритих ділянок тіла тварин з переважанням у самців, зростання показників зовнішнього та внутрішньосудинного коагуляційного гемостазу, а також активацію спонтанної та АДФ-стимульованої агрегації тромбоцитів, причому виразність вказаних змін була більшою в тварин чоловічої статі. Авторкою встановлено, що у кастрованих тварин статевий диморфізм реологічних та мікроциркуляторних порушень набуває протилежного характеру: у самців ступінь змін на тлі холодового чинника стає вірогідно меншим, ніж у самок. Профілактичне введення глюкозаміну гідрохлориду протидіяло порушенням в системах мікроциркуляції

та згортанні крові, спричинених холодним чинником у тварин обох статей, більшою мірою в тварин чоловічої статі.

Дисертанткою поглиблено розуміння біохімічних порушень за гострої холодової травми у тварин різної статі та механізми фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду. Так, показано, що гостре загальне охолодження викликає розвиток ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та запалення, причому їх виразність була більшою у тварин чоловічої статі. У кастрованих щурів ступінь виразності вказаних змін набував протилежної спрямованості. Глюкозаміну гідрохлорид за лікувально-профілактичного введення на тлі гострої холодової травми виявляє антиоксидантну, ендотеліопротекторну та протизапальну активності з переважанням в особин чоловічої статі.

Розширено дані щодо стать-специфічних змін мікроструктури шкіри за гострої холодової травми і на тлі корекції. Показано, що гостре загальне охолодження викликає низку морфологічних порушень, що були більш виразними в самців тварин, порівняно з самками. Глюкозаміну гідрохлорид за профілактично-лікувального застосування зменшував прояви патологічних змін морфоструктури шкіри у тварин обох статей, більшою мірою в самців.

Отримані результати дисертаційного дослідження повністю викладені в наукових працях дисертантки.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Юхимчук Алли Володимирівни виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України “Пошук та вивчення біологічно активних речовин серед природних сполук та продуктів хімічного синтезу”. Дисертантка є співвиконавцем даної НДР. Отримані результати, наукові положення і висновки ґрунтуються на достатній кількості експериментального матеріалу, логічно випливають з поставлених завдань дослідження і є науково обґрунтованими. В розділах роботи висвітлено основні

результати дисертаційного дослідження, обґрунтовано їх достовірність, а також проведений критичний аналіз отриманих результатів та представлено власне бачення подальших можливих шляхів подальшого розвитку наукового напрямку. Висновки відповідають поставленим завданням наукової роботи.

Можна переконливо стверджувати що результати дослідження та наукові положення та висновки дисертаційної роботи Юхимчук А.В. цілком відповідають темі дисертації та глибоко розкривають її.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Поставлені наукові завдання повністю розв'язані в дисертаційній роботі на високому науковому рівні. Дисертантка самостійно провела аналіз наукової літератури за темою дослідження, разом із науковими керівниками визначила мету, завдання роботи та запланувала тему дослідження. Юхимчук А.В. опанувала всі необхідні експериментальні методики в рамках свого дослідження, виконала експерименти, включаючи фармакологічні, біохімічні, електрофізіологічні та гістологічні дослідження, дисертантка власноруч провела збір, аналіз та статистичну обробку цифрових даних, сформувала основні протоколи первинної документації, опрацювала та написала всі розділи дисертації. У співпраці з науковими керівниками виконала аналіз та узагальнення отриманих результатів та сформувала логічні і чіткі висновки з наукової роботи. Дисертаційна робота написана на високому науковому рівні і доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у розширенні нині існуючих уявлень про особливості фармакодинаміки та глюкозаміну гідрохлориду у осіб чоловічої та жіночої статі. Теоретично обґрунтовано можливість використання хондропротектору глюкозаміну в якості фригопротектора. Виконаний аналіз ролі статевих гормонів у формуванні фармакологічних ефектів глюкозаміну, визначено вплив глюкозаміну на судинний гомеостаз в організмі особин різної статі. Отримані дані дають

теоретичне підґрунтя для впровадження даного препарату в якості фригопротектора у чоловіків та жінок.

Практична цінність дослідження підтверджується актами впровадження отриманих результатів в науково-педагогічний процес кафедр навчальних закладів та науковий процес наукових лабораторій.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендується для ініціації клінічних випробувань глюкозаміну гідрохлориду в якості фригопротектора з метою включення цього препарату в комплексну терапію пацієнтів з холодовою травмою.

Отримані дані щодо стать-залежної відповіді на гостру холодову травму доцільно також досліджувати за умов дії інших стресогенних чинників, в тому числі і температурного походження (наприклад, теплової травми), тощо.

8. Відсутність порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки дисертаційної роботи та наукових публікаціях програмою «StrikePlagiarism» встановлено, що текст є оригінальним. Рівень оригінальності становить 81,06 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Не було виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Підсумовуючи все вищезазначене, варто відмітити, що дисертаційна робота Юхимчук Алли Володимирівни на тему: «Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)», є самостійною та завершеною науковою роботою, виконана на сучасному науково-методичному рівні й містить раніше не захищені наукові положення та теоретичні узагальнення, що в сукупності вирішують актуальну задачу сучасної фармакології – персоніфікація лікування холодової травми. За актуальністю, методичним рівнем виконання, об'ємом

проведених досліджень, основними змістовними ознаками, науковою новизною та ґрунтовністю основних положень та висновків, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Юхимчук Алли Володимирівни в повній мірі відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

кандидат медичних наук,
доцент ЗВО кафедри фармакології
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова

Ілля ТАРАН