РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук **НАЗАРЧУКА Олександра Адамовича**, професора ЗВО кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспірантки кафедри фармакології **Юхимчук Алли Володимирівни** на тему: **«Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)»,** представлену до захисту у разову раду ДФ 05.600.123, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 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

З численних даних наукової літератури добре відомо, що статеві та вікові чинники разом із генетичним поліморфізмом досить часто є визначальними ендогенними факторами, які формують різну схильність до захворювань, а також зумовлюють реакцію на лікарські засоби (ЛЗ), появу небажаних побічних реакцій (ПР) та токсичності. Статевий диморфізм є притаманним і для систем, пов'язаних з метаболізмом та фармакокінетикою лікарських речовин та ксенобіотиків в цілому. Головний внесок в формування гендерних відмінностей вносять тип статевих гормонів та індивідуальні зміни в їх продукції. Різні етапи розвитку чоловічого і жіночого організму супутні захворювання, прийом лікарських препаратів супроводжуються досить суттєвим коливанням рівня статевих гормонів. Проте питання, яким чином ці зміни можуть впливати на терапевтичну дію та токсичність лікарських засобів, залишається остаточно не вирішеним.

Холодова травма наразі залишається однією з найскладніших і актуальних проблем медицини невідкладної допомоги та комбустіології. На сьогодні залишається багато невивчених чинників, які можуть впливати на стійкість до холоду. Згідно більшості даних літератури, відмороження більшою мірою превалюють у чоловічої статі, частіше у чоловіків старшого віку, хоча в окремих публікаціях наводяться протилежні дані. Ще менш вивченим є статеві відмінності в фармакотерапії цієї патології, що утруднює лікування та зменшує його ефективність. Контраверсійні дані щодо статевої детермінації холодової травми та її корекції обґрунтовують доцільність поглиблених досліджень розвитку цієї патології у особин чоловічої та жіночої статі, а також необхідність встановлення механізмів, які лежать в основі цих відмінностей.

Представлена Юхимчук А. В. наукова робота заслуговує всебічної підтримки вже за самою постановкою проблеми, оскільки отримано нові дані про судинні механізми, що забезпечують формування статевих відмінностей відповіді організму на дію глюкозаміну гідрохлориду, належним чином обґрунтовано можливі підходи до більш ефективної фармакотерапії гострого загального охолодження. Тому, **актуальність** даної дисертації не викликає сумнівів.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційне дослідження Юхимчук Алли Володимирівни виконане на високому науковому та методичному рівнях. Проведено ретельний патентно-інформаційний пошук, виконано аналіз значної кількості наукових джерел. Мета і задачі роботи сформульовані чітко та обґрунтовано. Об’єкт, предмет дослідження вибрані ретельно, а методичні прийоми цілком сучасні. Вірогідність отриманих експериментальних даних доведена відповідною статистичною обробкою з використанням методів дескрипційної статистики, узагальнення та аналіз результатів наукового дослідження. Висновки, дослідження витікають з результатів проведених досліджень, є завершеними,

чіткими та логічними свідченнями виконання поставлених наукових завдань та підтверджують досягнення мети роботи.

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

Робота, представлена на рецензію, характеризується беззаперечною науковою новизною. Так, авторкою вперше проведено детальне дослідження статевих відмінностей судинної відповіді організму на гостре загальне охолодження, оцінено роль гонадальних гормонів у реалізації цих відмінностей та вивчено специфічні для кожної статі особливості фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду в мишей та щурів за умов гострої холодової травми (ГХТ).

Підтверджено, що тривалість життя самок мишей за умов експериментальної гострої холодової травми вірогідно є більшою, ніж у самців, водночас як вилучення статевих гормонів у тварин практично нівелює ці відмінності. Використання глюкозаміну гідрохлориду статистично вірогідно подовжувало тривалість життя у тварин обох статей, проте авторкою встановлено його більш виразну захисну дію у самців.

В даній роботі отримало подальшого розвитку вивчення зміни в системах гемостазу та мікроциркуляції за дії холодового чинника у особин різної статі. Експериментальна ГХТ викликає статистично вірогідне погіршення кровопостачання відкритих ділянок тіла тварин, зростання показників зовнішнього та внутрішньосудинного коагуляційного гемостазу, а також активацію спонтанної та АДФ-стимульованої агрегації тромбоцитів. Варто відзначити, що оригінальний підхід щодо вивчення стать-специфічного вектора реологічних та мікроциркуляторних порушень за умов кастрації тварин, що дозволило авторці встановити причинно-наслідкові зміни, які засвідчили вірогідно менший ступінь змін на тлі холодового чинника у самців, ніж у самок. Експериментально авторкою було доведено, що профілактичне введення глюкозаміну гідрохлориду протидіяло порушенням в системах

мікроциркуляції та згортанні крові, спричинених ГХТ у тварин обох статей, переважно у тварин чоловічої статі.

Юхимчук А. В. в результаті виконаних досліджень було поглиблено знання про біохімічні порушення за ГХТ різної статі та механізми фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду, які включають антиоксидантну, ендотеліопротекторну та протизапальну активності з переважанням в особин чоловічої статі.

Розширено дані щодо стать-специфічних змін мікроструктури шкіри хвоста за ГХТ 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 повною мірою відображені в 9 наукових працях. Серед них 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах, 1 з яких індексується у міжнародній наукометричній базі Web of Science, 4 статті в фахових наукових періодичних виданнях України у галузі медичних наук, визначених МОН України, 4 тез доповідей представлені і на наукових форумах.

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

Наукове дослідження проведено в рамках планової НДР кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України: «Пошук та вивчення біологічно активних речовин серед природних сполук та продуктів хімічного синтезу» (№ держреєстрації 0118U001903, 2018-2022). Наукова ідею дослідження, основні напрямки експериментів та оцінка отриманих результатів виконані у співпраці з Національним фармацевтичним університетом (договір про співробітництво від 08.02.2021 року). Дисертантка є співвиконавцем зазначеної теми.

У висновках об’єднано та систематизовано найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, обґрунтовується їх достовірність, представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв’язання. Наукові положення та висновки, сформульовані автором, викладені логічно і послідовно, є науково обґрунтованими достатньою кількістю досліджень, виконаних на високому методичному рівні з використанням комплексу методичних прийомів та їх коректної статистичної обробки, які підтверджують вірогідність отриманих результатів. Висновки відповідають отриманому фактичному матеріалу та поставленим завданням дисертаційної роботи, віддзеркалюють її зміст та свідчать про досягнення поставленої мети.

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

Отримані та сформульовані Юхимчук А.В. наукові положення відповідають високому рівню теоретико-методологічного та практичного обґрунтування, про що свідчить використання широкої бази літературних джерел за темою дисертації та міждисциплінарний підхід до аналітики проблеми. Мета і завдання дослідження чітко сформовані, вирішення яких дозволило експериментально обґрунтувати нові підходи до фригопротекції на основі дослідження статевих особливостей судинних і реологічних порушень за гострої холодової травми та на тлі корекції глюкозаміну гідрохлоридом.

Особисто авторкою був проведений патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою дослідження, визначення мету, завдання роботи та запланувала тему дослідження. Дисертантка самостійно засвоїла та виконала всі необхідних фармакологічні, експериментальні методи моделювання гострого загального охолодження, оцінку фригопротекторної активності та інших методик, використаних в роботі. Використані методи статистичної обробки отриманих результатів переконливо доводять вірогідність отриманих даних. Все це доводить високий рівень виконання поставленого завдання і

свідчать, що дисертантка в повній мірі оволоділа методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані результати обумовлюють необхідність подальших поглиблених досліджень механізмів існування статевого диморфізму за холодової травми, а також стать-детермінованих особливостей відповіді організму на захисну дію глюкозамін гідрохлориду, що дозволить проводити ефективну та якісну персоніфіковану фармакотерапію холодової травми.

Практичне значення дисертації підтверджується впровадженням її основних положень у науково-педагогічний процес профільних кафедр ряду закладів вищої освіти МОЗ України та в науковий процес лабораторії фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати наукового дослідження Юхимчук А.В. що представлені в дисертації та наукових публікаціях, слід рекомендувати до широкого використання в науково-методичній та науковій роботі кафедр фармакології, клінічної фармакології, внутрішньої медицини, та ін. вищих медичних навчальних закладів України та наукових лабораторій.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалу дисертації слід відмітити, що текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та відображені в списку літератури. Дисертанткою дотримано вимоги законодавства про авторське право. Про результати проведених та використаних методів дослідження надано повну та достовірну інформацію. Комп'ютерною програмою "Strike Plagiarism" за перевіркою посилань визначено, що присутні окремі співпадіння з власними публікаціями, посиланнями на літературу, загальною термінологією. У рецензованій дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату або

самоплагіату, фабрикації або фальсифікації чи інших порушень, які б могли поставити під сумнів самостійний характер виконання Юхимчук А.В. представленого наукового дослідження.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Юхимчук Алли Володимирівни **«Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)»,** яка подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у обґрунтуванні нових підходів до персоніфікованого лікування гострої холодової травми глюкозаміну гідрохлоридом в залежності від статі та рівня статевих гормонів.

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України 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 авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

д. мед. н., професор ЗВО
кафедри мікробіології
ВНМУ ім. М. І. Пирогова **Олександр НАЗАРЧУК**